

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ  
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“, СОФИЯ

**д-р Андриана Пламенова Андреева**

**СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ПРЕКЪСВАНЕ НА БРЕМЕННОСТТА  
ВЪВ ВТОРИ ТРИМЕСТЪР**

**Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”**

Област на висше образование: здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина, шифър 7.1.

Научна специалност: Акушерство и гинекология

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ**

Доц. д-р Борислав Маринов, д.м.

**НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ**

Д-р Чарли Браун

София, 2016 г.

## СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения	4
Въведение	5
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
I.1. Значение и честота на проблема	6
I.2. Исторически данни	11
I.3. Методи за прекъсване на бременност във втори триместър	13
I.3.1. Медикаментозни индукционни методи	15
I.3.1.1.Техники на аплициране на медикаментозни средства с абортивна цел	15
I.3.1.1.1. Инвазивни техники	15
I.3.1.1.2. Неинвазивни	17
I.3.1.2. Медикаменти за индукция на медикаментозен аборт	18
Хипертоничен разтвор на NaCl	18
Концентриран разтвор на глюкоза	20
Урея	20
Риванол	21
Окситоцин	22
Простагландини	23
Антипрогестерон	35
Комбиниран режим на приложение на мифепристон и мизопростол	37
I.3.1.3. Странични ефекти и усложнения на простагландиновия прием	40
I.3.1.4.Експулсия на плацентата	43
I.3.2. Механични индукционни средства	44
I.3.3. Хирургични методи	49
I.4. Фетоцид	55
I.5. Състояние на проблема у нас	57
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	59
III.МАТЕРИАЛИ, МЕТОДИ, СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА	60
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	74
IV.1.Честота и причини за прекъсване на бременност във втори триместър в СБАЛАГ “Майчин дом”	74
IV.2. Обща характеристика на включените в проучването пациентки	78
IV.3. Ефективност на използваните в клинична практика методи за прекъсване на бременност във втори триместър. Характеристика на методите по отношение на	87

средно време за експулсия, успеваемост, кръвозагуба, странични ефекти, усложнения	
IV.3.1. Приложение на балон катетър на тежест	87
IV.3.2. Приложение на риванол (Ethacridine lactate)	93
IV.3.3. Самостоятелно приложение на окситоцин	94
IV.3.4. Приложение на простагландин E2	96
IV.3.5. Приложение на 15-methyl-PGF2 $\alpha$ (Carboprost)	98
IV.3.5.1. Приложение на 15-methyl-PGF2 $\alpha$ интрамускулно	98
IV.3.5.2. Приложение на 15-methyl-PGF2 $\alpha$ интраутеринно екстраамниално	100
IV.3.6. Приложение на простагландин E1- Misoprostol	101
IV.3.7. Приложение на простагландин E1- Misoprostol и Mifepriston	107
IV.3.8. Хирургично прекъсване на бременност във втори триместър	111
IV.4. Усложнения	115
IV.5. Фактори, повлияващи протичането на манипулацията	120
IV.5.1. Фактори от страна на пациентката, имащи отношение към протичане на прекъсването	120
IV.5.2. Външни фактори влияещи върху протичане на прекъсването	133
IV.6. Сравнение на използваните в съвременната клинична практика методи за прекъсване на бременност във втори триместър по отношение на успеваемост за 24 часа и 48 часа, средно време за експулсия, средна кръвозагуба и неуспех, дефиниран като необходимост от смяна на метода за приключване на прекъсването	138
IV.7. Хирургичен или индукционен метод? Обсъждане	143
IV.8. Заключение, алгоритъм за избор на метод и протокол за медикаментозно прекъсване на бременност във втори триместър	148
IV. 9. Софтуерна разработка - електронен калкулатор на режима за аборт във втори триместър	153
V. ИЗВОДИ	158
VI. ПРИНОСИ	160
Публикации във връзка с дисертационния труд	161
Участия в конгреси, конференции и симпозиуми във връзка с дисертационния труд	162
Книгопис	164
Приложения	180

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

г.с.	-	Гестационна седмица
Д&Е	-	Дилатация и евакуация
ИУРП	-	Интраутеринна ретардация на плода
КПБМП	-	Комисия за прекъсване на бременност по медицински индикации
ЛКК	-	Лекарска консултативна комисия
НЦОЗА	-	Национален Център за Обществено Здраве и Анализи
НСИ	-	Национален статистически институт
НСПВС	-	Нестероидни противовъзпалителни средства
ПГ	-	Простагландини
ПКК	-	Пълна кръвна картина
ППРОМ	-	Преждевременна предтерминна руптура на околоплоден мехур
СЗО	-	Световната здравна организация
ACOG	-	American Congress of Obstetricians and Gynecologists - Американска организация на акушер-гинеколозите
AUC	-	Area under the curve - площ под кривата „концентрация-време“
Bucc	-	Buccalis - букално
CDC	-	Centers for Disease Control and Prevention – Център за превенция и контрол на заболяванията
FIGO	-	International Federation of Gynecology and Obstetrics - Международна федерация по акушерство и гинекология
FM	-	Fetus mortus – загинал интраутеринно плод
OICC	-	Orificium internum canalis cervicalis – вътрешен отвор на цервикалния канал
Po	-	Per os – перорално
PVCU	-	Portio Vaginalis Colli Uteri
Pv	-	Per vaginam - вагинално
RICU	-	Revisio Instrumentalis Cavi Uteri - Инструментална ревизия на маточната кухина
RCOG	-	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Кралски колеж на акушер-гинеколозите
Sl	-	Sub linguam - Сублингвално
WHO	-	World Health Organization - Световната здравна организация

## ВЪВЕДЕНИЕ

Прекъсване на бременност във втори триместър представлява индуциран аборт след 12 г.с. Налага се най-често при несъвместими с живота аномалии на плода или доказани генетични дефекти; при съпътстващи или породени от бременността заболявания и състояния, довели до силно влошаване на здравето на бременната, застрашаващо живота ѝ; при интраутеринна смърт на плода, както и преждевременно предтерминно изтичане на околоплодните води в този срок. Съществуват и други индикации, допускащи индуциране на аборт във втори триместър, като всички те са описани в *Наредба №2 на Министерство на Здравеопазването от 01.02.1990 год. за условията и реда за изкуствено прекъсване на бременност*. Тя позволява прекъсване на бременността по желание на бременната, при налични индикации и при срок на бременността не по-голям от 20 г.с., а след този срок - само при наличие на неотложни причини за спасяване живота на жената, или при доказани груби морфологични промени, или тежки генетични увреждания на плода. Всички случаи се разглеждат и разрешават индивидуално от специализирана Комисия по прекъсване на бременност по медицински причини (КПБМП).

В последното десетилетие, с масовото навлизане на високо специализираната ултразвукова диагностика в рутинната акушеро-гинекологична (АГ) практика, както и усъвършенстването на скрининговите програми в рамките на неинвазивната пренатална диагностика, стана възможно диагностицирането на голям процент от вродените дефекти и хромозомни аномалии на плода. Същевременно в последните десетилетия и особено от началото на XXI век, се наблюдава трайна тенденция на отлагане на първата бременност при жената и респективно увеличена честота на хромозомните аномалии, особено на синдрома на Даун. Всички тези фактори обясняват нарастващия годишен брой случаи, разглеждани от КПБМП, и прекъснати впоследствие.

Множество методи са били използвани през годините и до момента за тази цел. Те се характеризират с различна степен на инвазивност, вариабилна продължителност и успеваемост, и нерядко съмнителен профил на безопасност. Липсва унифициран и доказал се с времето метод.

В последните години, стремежът за осъвременяване на процедурата, работата по настоящото проучване и най-вече регистрацията на медикаменти за медикаментозен аборт, доведе до значима промяна в подхода и начина на прекъсване на бременност във втори триместър.

## I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### I.1. Значение и честота на проблема прекъсване на бременност във втори триместър

В световен мащаб, от възникващите около 210 млн. бременности годишно, повече от 46 млн. завършват с индуциран аборт. По-голямата част от тези аборти се извършват в първи триместър. Прекъсването на бременност във втори триместър, или т. нар. „прекъсване на голяма бременност“, представлява 10 – 15% от всички индуцирани аборти. Въпреки това, на тази манипулация се дължат две трети от усложненията и сериозните увреждания, които настъпват в хода на прекъсването на бременност като цяло. Това налага непрестанно търсене на оптимален, безопасен и ефективен метод [203].

През годините тези бременности са прекъсвани с разнообразни методи и средства. Дълго време за оптимален се е смятал методът с интраамниална инстилация на хипертоничен разтвор на NaCl 25%, с трансабдоминален достъп (Абурел, 1934 год.), през преден влагалищен свод (Wagner, 1962 год.), през заден влагалищен свод (А. Атанасов, 1966 год.), с трансцервикален достъп. Дълги години въвеждането в матката на хипертоничен разтвор на NaCl (чрез един или друг достъп), е „златен стандарт“. Дори към момента прекъсване на голяма бременност у нас бива често наричано, неофициално, в клиничната практика „Абурел“. Установено е, обаче, че този метод носи висок риск от сериозни усложнения, вкл. фатални такива, и след 80-те години на XX век, по света има отдръпване от него за сметка на по-безопасни, неинвазивни и високо ефективни методи [204]. В България, макар да се регистрира същата тенденция, приложението му продължава до началото на XXI век [22].

В годините след „Абурел“, приложение намират екстраамниално интраутеринно аплициране на риванол, урея, глюкоза. Всички те се оказват не по-малко рискови, непредвидими по отношение на средното време за експулсия, показват строго индивидуална ефективност и не намират стабилно място в практиката. В този период като относително неинвазивен и лесен за приложение се налага балон катетърът на тежест с/без паралелна инфузия на окситоцин. Методът има редица недостатъци, включително дълго средно време за експулсия, нисък процент на успеваемост в рамките на 24 часа, и най-вече - сериозен дискомфорт и емоционална травма за пациентката. По света, той има ограничено разпространение. В България, методът се радва на широка популярност. В края на миналия век, в съчетание със сериозната финансова криза в здравеопазването в този момент, липсата на налични алтернативни медикаменти и

подчертаната икономическа рентабилност на метода, той се прилага масово. Тази популярност на метода продължава и до момента, въпреки изредените недостатъци.

В края на XX век, с навлизането на простагландините в практиката, започва масовото им приложение с цел прекъсване на бременност. Те се доказват с времето като ефективна и безопасна алтернатива. Въпреки липсата на протокол и унифициран режим, те се радват на голяма популярност поради липсата на инвазивна намеса. В този период се прилагат простагландин E2, F2alpha, E1. От тях E1 показва най-постоянен и сигурен резултат, както и наличие на ефект, при огромни вариации в режима на приложение. За съжаление, в България, той дълги години остава извън възможните алтернативи поради липса на регистриран в страната медикамент.

Същевременно, хирургичното прекъсване във втори триместър се прилага масово в определени региони на света. Методът доказва своята ефективност и безопасност през годините и е търсена алтернатива от пациентките. У нас, въпреки липсата на унифициран метод за медикаментозно прекъсване, едноетапното хирургично прекъсване във втори триместър не намира своето място в клиничната практика и не е желана алтернатива от специалистите. Опит в едноетапно прекъсване на бременност до 18 г.с., е публикуван още от А. Атанасов през 1965 год. и по-късно поместен в дисертационните му трудове от 1974 год. и 1985 год. Въпреки това, и въпреки общоприетото в световен мащаб становище, че дилатацията и евакуацията е безопасен метод при адекватно обучение, в България едноетапно прекъсване във втори триместър към момента се избягва.

В ежедневната ни клинична практика се прилагат множество методи с незадоволителен резултат и търсенето на сигурен, ефективен и безопасен метод за прекъсване на бременност във втори триместър продължава.

По данни на СЗО, в световен мащаб, годишно се извършват между 4 и 6 милиона индуцирани второ тримесечни аборти.

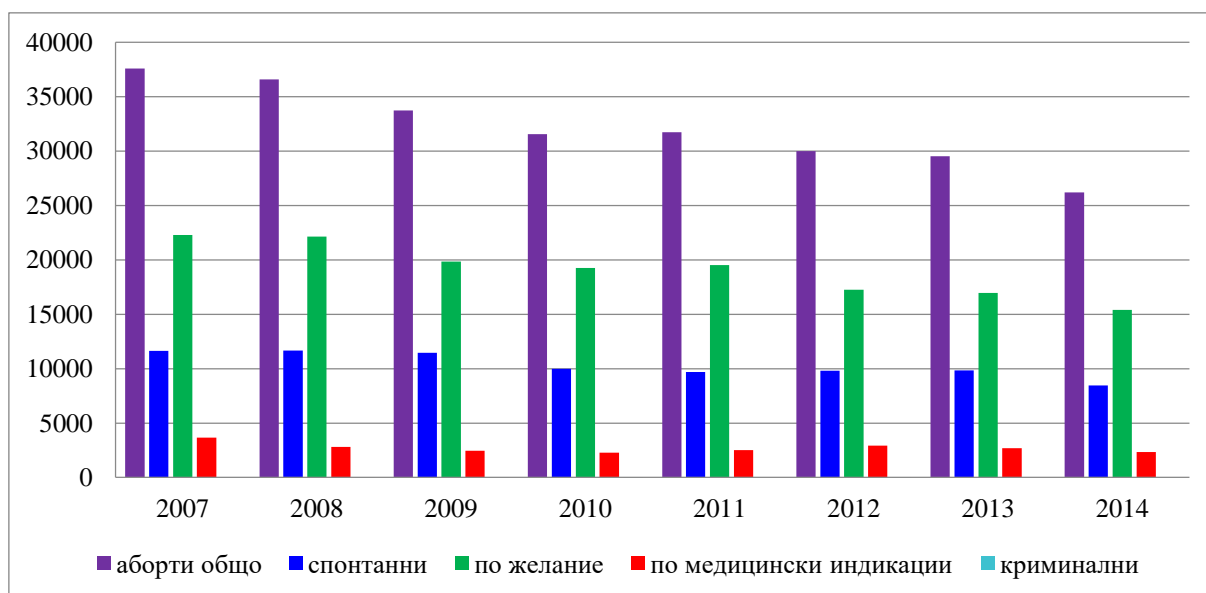
За Великобритания абортите, извършени след 13 г.с. са били 13% от индуцираните аборти за 2001, 2002, 2003 и 2004 год.; 10% за 2005 год.; 8% за 2010 и 2011 год. [34]. В САЩ второ тримесечните аборти представляват около 11% от индуцираните аборти.

За България статистика на прекъснатите бременности по гестационен срок липсва. Националният център по общественото здраве и анализи (НЦОЗА) дава информация за абортите по медицински индикации, без конкретизация на срока на

бременността [24]. Голяма част от тези аборти са именно във втори триместър, но точният им брой остава неясен.

**Табл. 1.** Структура на абортите в България, за периода 2007 – 2014 год. по данни на НЦОЗА

Аборти по вид / Година	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Общо	37 594	36 593	33 733	31 548	31 716	29 992	29 505	26 183
По медицински индикации	3 675	2 800	2 450	2 284	2 502	2 930	2 694	2 329
По желание	22 279	22 129	19 831	19 264	19 529	17 240	16 963	15 391
Спонтанни	11 635	11 662	11 451	9 999	9 689	9 821	9 848	8 461
Криминални	5	2	1	1	0	1	0	2

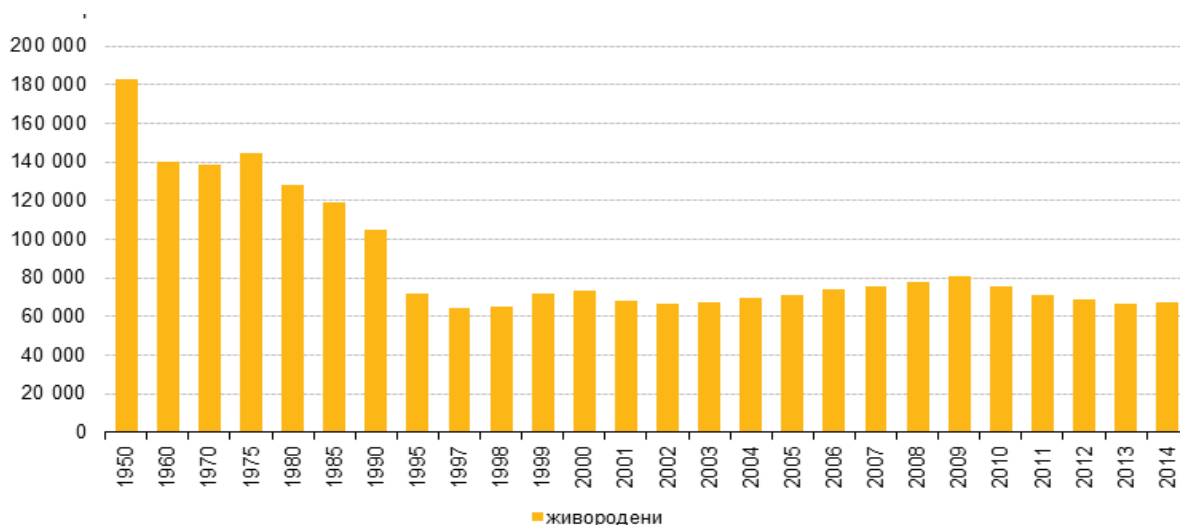


**Фиг. 1.** Структура на абортите в България за периода 2007 – 2014 год. (НЦОЗА)

На фиг. 1 „аборти общо” обозначава съвкупността от индуцирани и спонтанни аборти, където индуцирани са абортите по желание и тези по медицински индикации (включително и криминалните аборти). Спонтанните аборти са патология на бременността и не представляват интерес при разглеждане на индуцираните прекъсвания на бременност.

Общият брой на индуцираните аборти през последните осем години намалява. Това се дължи както на намаляване на броя на абортите по желание, така и на тези по медицински индикации. Тази тенденция, обаче, се регистрира на фона на намаляване на

броя раждания. Следователно, тя е по-скоро следствие на общото намаляване на честотата на репродуктивните събития, отколкото на увеличаване на сексуалната култура и използване на контрацептивни средства.



**Фиг. 2.** Брой живородени за периода 1950 - 2014г. (данни на Национален Статистически Институт (НСИ) по проект на Евростат; налично на: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Marriages\\_and\\_births\\_in\\_Bulgaria/bg](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Marriages_and_births_in_Bulgaria/bg))

След леко покачване на броя живородени в интервала 2007 - 2009 год., следва трайна тенденция към понижаването им, като през 2012 год. броят живородени е с над 11 000 по-малък от този през 2009 год. За този период - 2009 - 2012 год. индуцираните аборти също намаляват и броят им за 2012 год. е с 2 111 по-малък от този за 2009 год. (табл. 2.). Същевременно броят аборти по медицински показания за 2012 год. е с 480 повече от този за 2009 год. След регистрирания спад през 2008 год., в сравнение с 2007 год., за периода 2008 - 2014 год. годишният брой аборти по медицински индикации остава относително постоянен и варира в границите 2329 - 2930 годишно (табл. 2 и 3).

**Табл. 2.** Брой раждания, брой индуцирани аборти, честота на абортите и абортен индекс за периода 2007-2014г. в България (данни на НСИ и Johnston`s Archive-<http://www.johnstonsarchive.net/policy/abortion/ab-bulgaria.html#>[131])

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Раждания	75 915	78 283	81 572	76 105	71 402	69 678	67 061	68 083
Индуцирани аборти	25 959	24 931	22 282	21 549	22 027	20 171	19 657	17 722
Abortion rate*/ коэффициент на абортност в %	20,4	20,0	18,7	17,8	19,1	18,3	18,3	17,7
Abortio ratio**#/ абортен индекс	498,9	470,9	416,7	417,8	447,7	433,9	433,2	387,4

\* Коэффициент на абортност (*abortion rate*) представляват броя аборти на 1000 жени в репродуктивна възраст - 15 - 49 год.

\*\* Абортен индекс (*abortion ratio*) представлява броя аборти на 1000 живи раждания

**Табл. 3.** Относителен дял на абортите по медицински индикации от всички индуцирани аборти за периода 2007 – 2014 год. в България, данни на НЦОЗА

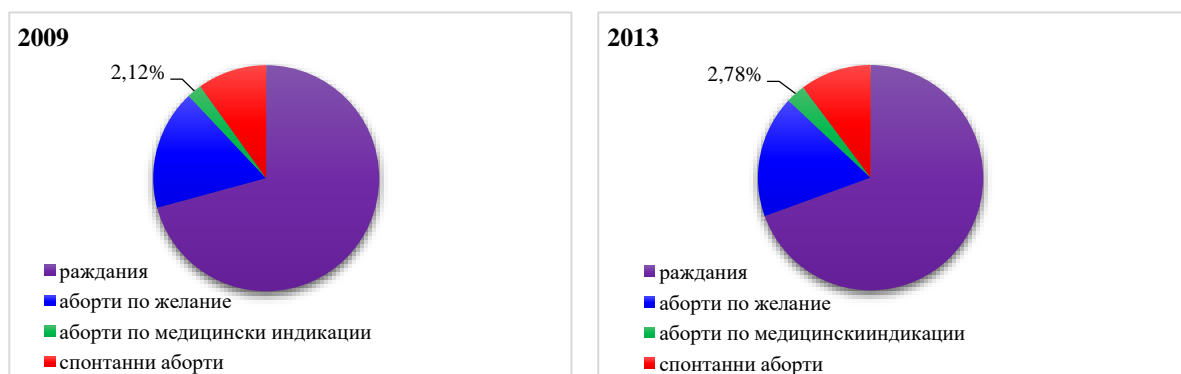
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Брой индуцирани аборти	25959	24931	22282	21549	22027	20171	19657	17722
Брой аборти по медицински индикации	3675	2800	2450	2284	2502	2930	2694	2329
Относителен дял на абортите по медицински индикации от всички индуцирани аборти, в %	14,15	11,23	10,99	10,59	11,35	14,5	13,7	13,14

На фона на тенденция на намаляване на броя раждания и броя извършени аборти, процентът аборти по медицински индикации остава относително постоянен и в диапазона 10,6 - 14,5% от всички индуцирани аборти. Това означава, че относителният дял на жените, при които се налага прекъсване на бременността по медицински индикации не намалява. Още повече, ако се представят абортите по медицински индикации като процент от всички регистрирани бременности за страната за дадена година, се установява увеличаване на техния дял в последните пет години.

**Табл. 4.** Динамика в репродуктивните събития раждане, аборт по желание, аборт по медицински индикации в България

		2009	2011	2013
Регистрирани бременности*		115 305	103 118	96 566
От тях:	Раждания	70,74%	69,24%	69,44%
	Индуцирани аборти	19,32%	21,33%	20,35%
	Аборти по желание	17,19%	18,93%	17,56%
	Аборти по медицински индикации	2,12%	2,4%	2,78%

\*Регистрирани бременности представляват броят раждания плюс общият брой аборти за дадената година.



**Фиг.3.** Динамика в репродуктивните събития за страната за 2009 и 2013 год.

През 2009 год. абортите по медицински индикации представляват 2,12% от всички регистрирани бременности, докато през 2013 год. този процент е вече 2,78. За същия период не се наблюдават значими вариации в останалите репродуктивни събития. Регистрира се известно покачване в дяла на абортите по желание - през 2009 год. те са 17,19% от всички регистрирани бременности, през 2011 год. - 18,93%, и отново спад през 2013 год. до 17,56%. Делът индуцирани аборти е относително постоянен – около 20%, т.е. всяка пета регистрирана бременност е завършвала с индуциран аборт (по желание или по медицински индикации).

Какъв процент от бременностите, прекъснати по медицински индикации, са били във втори триместър остава неизвестно в рамките на националната статистика. По данни на НСИ и НЦОЗА, статистическа информация за прекъснатите в страната бременности по гестационен срок не е налична. Те се представят в групата прекъсвания по медицински причини. Детайлни данни за индуцираните аборти по гестационен срок могат да се получат от статистическа обработка на пациенто-потока на всяка отделна болница.

## **I. 2. Исторически данни**

Прекъсването на бременност (аборт) като процедура датира вероятно от както съществува медицинската помощ като такава. Още в иберийските папируси се споменава интравагиналното приложение на мед и начупени фурми с абортивна цел. Приложение на билки и живак са описани в китайски текстове. Платон (428 – 348 BC) пише, че акушерките „са способни, чрез лекарства и заклинания да предизвикват аборти в ранен срок, ако смятат че те са желателни“. Хипократ (460-370 BC) и Соранус (200 AD) описват методи, включващи физически упражнения, масаж на матката, стегнат колан, клизми, диуретици и венесекция - всички неефективни. Silphium - абортивно растение от северна Африка е било обрано до пълното му изчезване, а Hellebore (Коледна роза), което е било потенциално смъртоносно за бременните, е било съставка на т. нар. „абортно вино“ [94].

Хирургични методи, изглежда, са били прилагани основно при напреднала бременност. Инструментите включвали пръстеновидно острие и кука за екстракция на плода (инструменти, които се използвали и при затруднено раждане, когато животът на бременната е в опасност). Такива „апарати“ са били „притежание на Хипократ и дори по-умерения Соранус“, казва един от наличните текстове. Инструкции за извършване на

инструментален аборт са налични още в персийските текстове от X век, но той става безопасен едва с въвеждането на асептиката и антисептиката [8].

Соранус остава в историята като първият автор, който научно обосновава необходимостта от аборт по медицински индикации. Той самият счита, че абортите са опасни, но ги препоръчва и сам извършва, в случаи на упорити повръщания или на аномалии на таза на бременната [8]. Още повече, той пръв пише, че е „по-добре жените да се предпазват от забременяване, от колкото впоследствие да се налага с аборт унищожаването на плода“. Въпреки тези напредничави виждания от II век сл. н.е., абортът дълго време остава отхвърляна и крайно неприемлива манипулация, и извършващите я били гонени и наказвани. Петнадесет века по-късно, през 1697 год. Камерариус прави безуспешен опит за легализиране на медицинския аборт. През 1772 год., Уилям Купър предлага законово да се разреши прекъсване на бременността при големи стеснения на таза, с оглед на фаталните, към онзи момент, резултати от извършването на цезарово сечение. Зад него застават големите за това време гинеколози на Англия, Франция, Германия, но инициативата остава нереализирана към онзи момент.

Позицията на църквата по отношение на аборта, независимо от неговите индикации, остава непроменена през вековете и на него се гледа като на убийство. Ситуацията е такава и днес.

Така или иначе, жените, желаещи да абортират, търсели и прилагали разнообразни методи и средства за целта. Например през 1831 год., *Lancet* публикува случай на жена в Париж, бременна с петото си дете, която по съвет на нейна съседка, инжектира сярна киселина във влагалището си с абортивна цел. Въпреки това, бременността е износена до термин, когато, поради настъпилата пълна облитерация на влагалището, се прави опит за родоразрешение чрез цезарово сечение - драстично решение в ерата преди анестезията, което завършва със смърт за жената и бебето [94]. Често са били прилагани интимни душеве със сапунена вода, изпиване на прах от мораво рогче, разтворен в топъл портвайн (реминисценция на абортното вино), „разбъркване“ на маточното съдържимо с дълга сонда, влагалищни песари, дървени дилататори, набъбващи корени с цел разширение на цервикалния канал, впръскване на масла и растителни екстракти до влагалището или до матката, включително впръскване в цервикалния канал на разнообразни течности с абортивна цел - преварена вода, йодна тинктура, солена вода, лизол, сублимат, оцет, тютюнева отвара, карболова киселина. По отношение на аборта по медицински индикации, историята ясно показва, че, водени от

хуманното отношение към пациента и добрата медицинска практика, лекарите са се борели за развитието на методите и техниките за аборт, в името на живота на бременната. Това се е случвало въпреки становището на църквата и закона, и въпреки риска, на който са били изложени [8].

През XX век, в повечето европейски страни, както и в България, настъпва известна либерализация по отношение на аборта. През 1956 год. е отменена съществуващата забрана за извършване на аборт по желание, и последният е разрешен. Инструкция №15 от 02.02.1963 год., обн. в държавен вестник брой 22/1963 год. регламентира условията и индикациите за прекъсване на бременност – по желание, по медицински и социални индикации, след трети месец и т.н. [30]. В последствие, през 1968 год., поради очертаващия се демографски срив, тогавашният министър на здравеопазването - д-р Ангел Тодоров, издава постановление, което налага известни рестрикции върху аборта по желание, а именно - лишава от право на аборт по желание жени без деца. Жени с едно или две деца следвало да бъдат активно разубеждавани, а при настояване, трябвало да получат разрешение от специална комисия от гинеколог, социален работник, юрист и представител на „Съюза на българските жени“. Аборт по желание е бил достъпен за жени над 45 годишна възраст и жени с три и повече деца, при условие, че бременността е до 10 г.с. и са изминали минимум 6 месеца от извършен предходен аборт [223].

Този рестриктивен режим продължава до 1990 год., когато е издадена функциониращата и до днес Наредба №2 за условията и реда за изкуствено прекъсване на бременност, обн. в ДВ бр. 12 от 09.02.1990 год. Тя позволява безусловно извършване на аборт по желание до 12 г.с., при липса на контраиндикации. Последните изменения и допълнения на тази наредба датират от 2000 год., обн в ДВ бр. 89/31.10.2000 год. Самата наредба е доста революционна към момента на първоначалното си обнародване, и минимално изменяна през годините до днешна дата.

### **I.3. Методи за прекъсване на бременност във втори триместър**

От най-стари времена са прилагани медикаментозни и хирургични методи за прекъсване на бременност.

Хирургичните техники са едни от най-старите и съответно най-дълго усъвършенствани. Към момента, дилатацията и евакуацията е едни от най-често практикуваните методи в световен мащаб.

Медикаментозните методи, от гореспоменатите „абортно вино“ и впръскване на лизол и сублимат през цервикалния канал, бележат бурно развитие до днешен ден, мотивирани от стремежа да се избегне оперативна интервенция. Дълго време, обаче, тяхната ефективност и безопасност остава под въпрос. В началото на 20 век, на практика, единствените успешни методи за прекъсване на бременност са дилатация и евакуация, и хистеротомия. Това се променя към средата на века, когато започва приложението на разтвори с абортивна цел - хипертоничен разтвор на натриев хлорид, глюкоза, урея, риванол, формалин, етер. Тяхното въвеждане в матката предизвиква контракции и води до успешна експулсия на плода и плацентата. Това се оказва съпроводено от широка гама от усложнения, както и от необходимостта от инвазивна техника за апликация на медикаментите. Следва непрекъснат стремеж за усъвършенстване – опростяване на техниката, избор на най-безопасен и ефективен медикамент, намаляване и избягване на усложненията. Първата сериозна стъпка в тази посока идва през 70-те години на миналия век с навлизането на простагландините в практиката, а скоро след това и на простагландиновите аналози. Те променят облика на метода значимо. Синтезът на антипрогестерона мифепристон през 1980 год. и разработването на комбинирания метод на приложение на антипрогестерон с простагландин дава съвременния високо ефективен и безопасен профил на медикаментозния аборт във втори триместър [64].

В съвременната клинична практика, двата основни метода за прекъсване на бременност във втори триместър са медикаментозен аборт с мифепристон и мизопростол, и дилатация и евакуация.

Въпреки казаното, липсата на налични медикаменти и/или обучени специалисти принуждава някои държави да прилагат методи, които се явяват морално остарели на фона на световния опит. Поради тази причина, терминът „съвременни методи“ придобива голяма регионална вариабилност.

В обзора са включени гореспоменатите методи, които са към момента „златен стандарт“ за развитите държави и са в унисон с препоръките на световни авторитетни съсловни организации (RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ACOG - American Congress of Obstetricians and Gynecologists, FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics) и Световната Здравна Организация (СЗО). Включени са и методи, които, макар извън тези препоръки, все още намират широко приложение и се явяват основни за различни региони на света, някои включително и за нашата страна.

Методи за прекъсване на бременност във втори триместър:

Хирургични методи:

- дилатация и евакуация
- хистеротомия – Sectio parva; малко вагинално цезарово сечение по Дюрсен
- хистеректомия

Медикаментозни методи:

- хипертоничен разтвор на натриев хлорид
- концентриран разтвор на глюкоза
- урея
- риванол
- окситоцин
- простагландини
- антипрогестерон

Механични индукционни средства:

- бужи
- метрейринтер
- балон катетър

Изборът на конкретен метод при всеки пациент е индивидуален. Основни моменти, които влизат в съображение, са срокът на бременността, индикацията за прекъсване, степента на спешност, общото състояние на бременната и не на последно място - школата, традицията, опитът на болничното заведение и оператора [8]. Факт е, че въпреки споменатия индивидуален подход, водещи в ежедневната практика са школата, традицията и опитът на заведението. Безспорно, най-подходящ е не най-добрият метод по принцип, а този, който операторът владее най-добре.

### **I. 3.1. Медикаментозни индукционни методи**

В исторически план, съществува голямо разнообразие на медикаментозни методи за прекъсване на бременност във втори триместър. За прегледност, в тази глава е разгледано всяко средство поотделно и съответно различните пътища на приложение. Направен е опит за хронологична последователност на представяне на методите.

#### **I. 3.1.1. Техники за аплициране на медикаментозни средства с абортивна цел**

##### **I. 3.1.1.1. Инвазивни техники за аплициране на медикаменти**

- интраутеринна екстраамниална апликация

Техниката е използвана от дълбока древност. Още Авицена 1595 год. е предложил инструмент за въвеждане на течности в матката. Прилагани са катранов разтвор,

обикновена вода с различна температура, лизол, оцет, тютюнева отвара, карболова киселина, солеви разтвори, ленено масло, сапунен разтвор, риванолов разтвор, глюкоза, простагландини. Техниката е относително лесна и това обуславя широката ѝ популярност в миналото. В началото за целта е използван тънък, стерилен, мек и навлажнен катетър, който се въвежда в цервикалния канал. Техниката включва стриктна дезинфекция на ВПО и влагалище, поставяне на валви, захващане на предна и задна устна на Portio Vaginalis Colli Uteri (PVCU) с двузъбци и въвеждане на катетъра в екстраамниалното пространство без предварителна дилатация. След въвеждането му на около 15 см дълбочина, през него се инжектира избрания разтвор. Следва плътна влагалищна тампонада, която предотвратява изтичане на течност от цервикалния канал [30]. В последствие започва да се употребява фолиев катетър. Той се въвежда аналогично през цервикалния канал, балонът се раздува над ОИСС (т.е. въвежда се на значително по-малка дълбочина в екстраамниалното пространство), аплицира се разтворът, а катетърът се прикрепя към бедрото на пациентката. Фолиевият катетър не позволява изтичане на разтвора през цервикалния канал и дава възможност за продължителна екстраамниална инфузия, при нужда.

Недостатъци на метода са дългото време за индукция на аборта, високият процент рефрактерни случаи, рискът от асцендентна инфекция, въздушна емболия, неразпознато вътресъдово аплициране на разтвора, абсорбция на разтвора през амниотичните мембрани, нарушаване целостта на околоплодния мехур при въвеждането на катетъра, което обичайно удължава манипулацията значимо, както и кървене при въвеждането на катетъра.

- интраутеринна интраамниална апликация

Смята се, че методът е приложен за първи път през 1931 год. в Испания от Боеро. Използван е 40% формалинов разтвор в количество до 6 ml, който много бързо умъртвявал плода и в 80% от случаите абортът настъпвал в рамките на две седмици. Методът е изоставен поради установената голяма токсичност за жената, трайни увреждания на паренхимни органи и неблагоприятен ефект върху репродуктивните функции [154]. Техниката включва дезинфекция на коремната стена в областта на маточния фундус, пункция с дълга игла, която преминава през коремната стена и маточната стена, в областта на най-близък контакт между двете, верификация на интраамниалната локализация на лумена на иглата чрез аспирация на амниална течност и въвеждане на избрания разтвор. Използвайки техниката на трансабдоминален достъп

на Боеро, Абурил модифицира метода през 1934 год. като заменя формалина с хипертоничен разтвор на натриев хлорид. Техниката на Абурил се радва на голяма популярност, но натрупването на опит установява някои недостатъци и потенциално сериозни рискове на апликацията: нараняване на коремни органи при пункцията, инстилиране на разтвора в миометриума (при случайно разместване на иглата), коремната кухина или вътресъдово, амниотична емболия. Това налага търсене на други пътища за интраамниална инстилация на разтвори. Такива са предложенията от Вагнер достъп през преден влагалищен свод (1962 год.) и от Атанасов през заден влагалищен свод (1966 год.) [8,16,30] както и практикуваният от редица автори трансцервикален достъп. Интраамниалната инстилация се характеризира с дълго време за индукция на аборта и с всички рискове на избрания достъп до интраамниалното пространство, които в никакъв случай не могат да се пренебрегнат. Интраабдоминално или интрамиометрално инстилиране на разтвори с абортивна цел имат много тежки последици, най-често използваният хипертоничен солеви разтвор причинява некроза на маточната мускулатура и червата с фатален изход. Случайната пункция на коремни органи (черва, оментум), за която операторът обичайно не подозира, също често има фатален изход, както и случайното вътресъдово аплициране на разтвор за интраамниална употреба. Инстилационните методи с интраамниална апликация, особено с трансабдоминален достъп, са приложими след 16 г.с.

#### I. 3.1.1.2. Неинвазивни техники за аплициране на медикаменти

- Интрамускулно приложение

Към момента, само един простагландин е регистриран за интрамускулно приложение – Carboprost - 15-метил-простагландин F2alpha. Прилага се в серийни интрамускулни апликации [11,152].

- Вагинално приложение

Вагинално приложение имат много простагландинови препарати. Съществуват вагинални песари, супозитории, таблетки, гел. Класически пример е вагиналната апликация на таблетки мизопропрост - простагландин E1 (предназначени за перорален прием). Препоръчва се таблетите да се аплицират във влагалищните сводове, след което пациентката остава в легнало положение за 30 минути.

- Сублингвално приложение

Такъв прием е характерен за мизопропрост. Сублингвалното приложение избягва *first-pass* ефекта на метаболизиране в черния дроб, има по-бързо и пълноценно

усвояване и, респективно, по-бърз ефект. Таблетите се поставят под езика, където се оставят за 30 мин, след което остатъкът се преглъща.

- Букално приложение

Букален прием е характерен за мизорпостол. Ефектът е сходен с този на вагиналното приложение на препарата, но се избягва вагиналният преглед. Таблетите се поставят между венета и бузата за 30 мин, след което остатъкът се преглъща [76].

- Перорално приложение

Това е единственият начин за прием на антипрогестерона мифепристон.

Простагландин Е1 също може да се прилага перорално, като обичайният перорален прием е силно предпочитан от жените. Според данни на СЗО, пероралният прием е ефективен до 7-ма гестационна седмица и след 12-та [76], свързан е с повече странични ефекти - гадене, разстройство, фебрилитет, втрисане, и по-нисък процент успеваемост. Във втори триместър са препоръчителни вагиналният, сублингвалният и букалният прием, или съчетание на вагинален с перорален прием [76,219].

- Интравенозно приложение

Интравенозно се прилага окситоцин [30]. В миналото, интравенозно са прилагани и някои простагландини (простагландин Е2). Поради установените сериозни странични ефекти (миокарден инфаркт на базата на съдов спазъм) приложението на тази форма е преустановено [152].

### **I. 3.1.2. Медикаменти за индукция на медикаментозен аборт**

#### ***ХИПЕРТОНИЧЕН РАЗТВОР НА НАТРИЕВ ХЛОРИД***

1. *Екстраамниална апликация.* Използва се 20-25% разтвор на NaCl. Количеството зависи от гестационния срок - средно по 10 ml на всяка гестационна седмица, но не повече от 200 ml, в еднократна бавна апликация или продължителна инфузия. Методът показва рефрактерност в 6 - 8% от случаите и дълго време за експулсия – 29 – 39 часа. В около 3% се установява вътресъдова апликация и хипернатриемия. Риск от хипернатриемия е наличен дори и при стриктно спазване на техниката поради изразената абсорбция на разтвора от амниалните мембрани [8,152]. Хипернатриемията е потенциално живото застрашаващо усложнение.

2. *Интраамниална апликация.* Интраамниалната апликация на хипертоничен разтвор на натриев хлорид е един от първите описани инстилационни методи и най-широко използваният за прекъсване на бременност във втори триместър през 70-те и 80-

те години на миналия век, а в някои държави и след това. Хипертоничният разтвор стимулира ендогенната продукция на простагландини и тромбоксан, вероятно поради химичната травма на околоплодните мембрани и децидуата, което стимулира размекчаване на маточната шийка и инициира родова дейност. Проф. Атанасов описва 581 случая на прекъсвания на бременност между 16 и 28 г.с. [8]. Използваната от него техника включва апликация на разтвор на NaCl 25% в обем, зависещ от срока на бременността (между 140 и 200 ml), предшестван от аспирация на околоплодна течност, с цел достигане на необходимата концентрация на NaCl *in utero*. Апликацията става след задължителна верификация на интраамниалната локализация на използваната спинална игла, чрез свободно изтичане на околоплодна течност. Очаква се експулсия в рамките на 72 часа, като интравенозна (и.в.) стимулация с окситоцин не се препоръчва, тъй като, според автора, тя не води до скъсяване на времето за експулсия. Съобщава за средно време от 33,2 часа и неуспех в рамките на 72 часа в 2,75%. Неуспешните индукции са завършени едноетапно до 18 г.с. (метод, приложен в 62% от неуспешните случаите) и с балон катетър след този срок (в 31% от неуспешните солеви индукции). Други български автори не препоръчват дрениране на околоплодна течност преди апликация на солевия разтвор. Препоръчват изчисляване на обема хипертоничен NaCl по формулата: *обем в мл = г.с. x 10*, и стимулация с окситоцинова инфузия във високи дози, ако експулсия не е настъпила в рамките на 24 часа [12,16]. Всички автори са единодушни по отношение необходимостта от инструментална ревизия на маточната кухина след експулсията на плода. Проучване на 5000 последователни случая на инстилация на хипертоничен солев разтвор в срок 14 - 24 г.с. и венозна инфузия на окситоцин постига средно време за експулсия 22,5 - 25 часа, успеваемост 99,6% в рамките на 24 часа, кръвене в 2,3%, кръвопреливане в 0,5%, коагулопатия в 0,3% и лацерация на шийката в 0,3%, при две пациентки е установена руптура на матката, при една от тях се е наложила хистеректомия [148]. Противопоказания на метода са сърдечна декомпенсация, бъбречна недостатъчност, тежка токсикоза и еклампсия, предлежание и/или преждевременно отлепване на плацентата, вулвовагинити [8,16].

Рискове на манипулацията са интоксикация, инфекция, амниотична емболия, травматизъм, нарушение в кръвосъсирването, хипофибриногенемия [8,16,97]. Сериозните усложнения - майчина хипернатриемия и коагулопатия се установяват клинично в 3/1000 случая [57]. В дисертацията на проф. Атанасов е описан един случай

на лабораторно констатирана хипернатриемия, завършил с екзитус, на жена на 22 години в V-VI лунарен месец [8].

Съвременни ръководства и обзори споменават метода като рисков и без място в настоящата практика [136,143].

### **КОНЦЕНТРИРАН РАЗТВОР НА ГЛЮКОЗА**

1. *Екстраамниална апликация.* Методът е известен като метод на Ковач, който започва да го практикува от 1948 год. Прилага 25% разтвор на глюкоза в количество, изчислено по формулата:  $100\text{ ml} \times \text{лунарните месеци на бременността} + 100\text{ ml}$  (например за м.л. 5 – 600 ml). Течността се въвежда в екстраамниалното пространство с катетър, който след това се изважда и влагалището се тампонира. Обикновено експулсията става в рамките на 48 часа. Сериозен недостатък на метода е рискът от кластридийни инфекции, дългото време за експулсия и не малкият процент рефрактерни случаи [8,30].

2. *Интраамниална инстилация.* Методът е прилаган много ограничено поради слабата ефективност и сериозните усложнения. Използва се трансабдоминален достъп. Аплицира се 20 до 50% разтвор на глюкоза, в количество 200 до 500 ml, според срока на бременността. Средното време за експулсия е 4 - 5 дни, с голям процент рефрактерни случаи и голям процент експулсии, протекли фебрилно. Аплицирането на високо концентриран глюкозен разтвор *in utero* носи неприемливо висок риск от развитие на интраамниална инфекция и в литературата са описани немалко случаи на септично протичане, както и такива, завършили с летален изход. Тази техника бързо е изоставена.

### **УРЕЯ**

Уреята се приема за по-безопасен агент от интраамниално приложения хипертоничен солеви разтвор. При случайно попадане в циркулацията, тя е практически безвредна, преминава бързо през клетъчната мембрана и е осмотичен диуретик. Техниката включва трансабдоминална пункция, евакуиране на 200 ml околоплодна течност и апликация на 100 - 250 ml 30 – 60% урея в 5% декстроза и вода. Като самостоятелен агент, уреята е слабо ефективна и има дълго време за експулсия. По тази причина се използват комбинации с PgF2alpha и/или интравенозна инфузия на окситоцин. С такъв комбиниран режим се постига средно време 16 - 19 часа и почти всички прекъсвания завършват в рамките на 48 часа. Чести странични ефекти са гадене

и повръщане, както и характерните за всяко прекъсване във втори триместър рискове от кървене, инфекция и травма на шийката [57,64].

### ***РИВАНОЛ (Ethacridine lactate)***

Риванолът е жълто багрило с антисептични свойства. По химичен характер представлява слаба основа, принадлежаща към групата на акридиновите багрила с химично наименование 6,9-diamino-2-oxuethyl acridine lactate [229]. Риванол може да бъде произведен в аптеките на повечето болници, има ниска себестойност, общодостъпен е и икономически рентабилен.

1. *Екстраамниално приложение.* За първи път методът се прилага в Япония от Кашивара през 1949 год. [145]. Използва се разтвор с концентрация 1%, в количество 10 ml за всяка гестационна седмица, до максимум от 150 ml. Аплицира се в екстраовуларното пространство през тънък нелатонов катетър, въведен трансцервикално, който след апликацията се завързва и се оставя на място. Средно време за експулсия е около 24 часа, като 90% от жените абортират в рамките на 72 часа [64]. Чест страничен ефект е повишаване на температурата, а недостатъци са необходимостта от трансцервикална манипулация, рискът от системна абсорбция на разтвора и от инфекция. В България, мнението за метода е противоречиво, като в последните 20 години практически липсват съобщения на български автори за употреба на риванол. Същевременно, приложението му в други страни продължава. Турски автори съобщават за успеваемост от 98,8% в рамките на 48 часа и средно време за експулсия 15,7±9,6 ч. [246], индийски автори описват 92% успеваемост и средно време за експулсия 35 ч. [54]. Ретроспективно проучване, сравняващо ефективността на мизопропростол и ethacridine lactate, показва че мизопропростол е по-ефективен и времето за експулсия е по-кратко [59]. Методът остава резервен, на фона на по-безопасните и неинвазивни съвременни техники.

2. *Интраамниално приложение.* В български литературни източници е описан методът на Манщайн за интраамниална инстилация на риванол от 1951 год. - с игла, въведена през цервикалния канал, след източване на цялата околоплодна течност се въвеждат между 200 и 400 ml 1 % разтвор на риванол. Абортът настъпва след 3 дни, а по изключение след 4 - 8 дни. Техниката не е намерила приложение у нас [8]. По света, методът се развива през годините, основно в стремежа да се избегнат недостатъците на екстраамниалната апликация на риванол. *Tien et al* е първият, който обстойно описва интраамниалната апликация на риванол. През 1983 год., той съобщава за 10302 случая с

успеваемост 96,4%, средно време за експулсия 37 - 63 ч., и ниска честота на кръвозагуба над 300 ml, инфекциозни усложнения и резидуа, съответно 3,1, 0,4 и 2,8% [226]. По-късно унгарски автори съобщават за 108 случая на прекъсване на бременност между 15 и 24 г.с. със средно време 36,9 часа и без значими усложнения [103]. В началото на XXI век, германски автори описват употребата на метода като алтернатива на индукцията с простагландин E1 за прекъсване на второ тримесечна бременност. Прилагат 10 ml 0,1% разтвор на риванол, въведен със спинална игла, без евакуация на околоплодна течност. Анализират 54 случая, с успеваемост 93% и средно време за експулсия 40,5 ч. (14 - 58±9,0), не регистрират влияние на паритета и гестационния срок върху времето за експулсия [72]. В Китай интраамниалното приложение на Риванол е стандартен метод за прекъсване на бременност във втори триместър след 16 г.с., като се прилагат 100 mg. риванол [191]. Методът е рутинен и се прилага успешно от 1970 год. до днес, дори и след въвеждането на мифепристон и мизопропростол в клиничната практика в Китай (през 1988 год). Паралелното използване на двата метода дава възможност за провеждане на рандомизирани контролирани проучвания и сравняване на методите. Системен обзор, публикуван 2011 год., определя приложението на мифепристон и мизопропростол като метод с по-голяма успеваемост и по-кратко средно време за експулсия, на фона на повече гастро-интестинални странични ефекти, в сравнение с интраамниалното приложение на риванол. В заключение, интраамниалното приложение на риванол се явява сигурен и ефективен, в преобладаващия процент случаи метод, който има минимална цена, но е инвазивен и с по-дълго време за експулсия от съвременните простагландини. При него, обаче, се избягват типичните за простагландините странични ефекти и неколкостранните вагинални прегледи, а самата процедура е почти безболезнена, което го прави добре възприеман от пациентките [130]. Методът е възможна алтернатива, когато простагландини не са налични или са противопоказани [195].

### ***ОКСИТОЦИН***

Във втори триместър миометриумът е беден на окситоцинови рецептори и окситоцинът като самостоятелен агент е слабо ефективен в този срок [17,30]. За индукция на маточни контракции са необходими високи дози, в продължителна инфузия. Поради известния антидиуретичен ефект на окситоцина, продължителната инфузия с вливания на големи количества разтвори носи риск от водна интоксикация и хипонатриемия. Това се избягва с вливане на високо концентрирани разтвори с паузи, позволяващи диуреза. Такава схема е например следната: 50 U в 500 ml NaCl 0,9% за 3

часа, последвани от пауза от 1 час; следваща инфузия на 100 U в 500 ml NaCl 0,9% за 3 часа, последвани от пауза от 1 час; следваща инфузия на 150 U в 500 ml NaCl 0,9% за 3 часа, последвани от пауза от 1 час; следваща инфузия на 200 U в 500 ml NaCl 0,9% за 3 часа, последвани от пауза от 1 час; следваща инфузия на 250 U в 500 ml NaCl 0,9% за 3 часа, последвани от пауза от 1 час; следваща инфузия на 300 U в 500 ml NaCl 0,9% за 3 часа, последвани от пауза от 1 час [136]. С този режим успешна експулсия се постига в 80 - 90% от случаите и средно време  $8,2 \pm 5,1$  ч. [212]. Окситоциновата инфузия може да се подпомогне с приложение на ламинарии или вагинално приложение на простагландини с цел подобрене на цервикалния статус.

У нас обичайна практика е приложение на 10 U в 500 ml NaCl 0,9% и дозиране според ефекта - постигане на продуктивни маточни контракции. Самостоятелното приложение на окситоцин не е широко разпространено, той по-често се прилага като помощно средство за индуциране на маточни контракции в хода на друг метод [13].

### ***ПРОСТАГЛАНДИНИ***

Простагландините са изолирани за първи път през 1935 год. от шведския учен Ulf von Euler. Изолирани са от семенна течност и са наречени простагландини, на основа на предположението, че се произвеждат от простатата (всъщност, в семенната течност, те са продукт на семенните каналчета). По-късно става ясно, че много тъкани в организма произвеждат простагландини с разнообразни функции. Към момента са идентифицирани 9 групи простагландини (A, B, C, D, E, F, G, H, I). В акушерството намират приложение групи E и F. Простагландините от група E са предпочитани поради специфичното им действие върху миометриума и по-малкото гастроинтестинални странични ефекти [241]. Простагландините будят голям интерес в учените и години наред са обект на задълбочени изследвания. През 1969 год. американският химик Elias James Corey постига тотален синтез на простагландини F<sub>2</sub>alpha и E<sub>2</sub>. За постиженията си в тази област Sune Bergström, Bengt Samuelsson и John R. Vane получават съвместно Нобелова награда през 1982 год. Bergstrom има огромна роля в развитието и потенциалното клинично приложение на простагландините. Работата му е базирана в Каролински институт в Швеция, където през май 1969 год. е осъществен първият терапевтичен аборт с простагландини [222]. На лекцията при приемане на Нобеловата си награда през 1982 год., Bergstrom говори за практически 100% успеваемост при аборт с простагландини до 7 г.с. и за успешно, скорошно тогава, проучване върху 100 жени, приложили

простагландин с цел аборт, сами, в дома си. Каролински институт остава своеобразна „люлка“ на медикаментозния аборт.

У нас монографии за простагландините съществуват още от 80-те години на миналия век [1,10,28]. През 1983 год. Ж. Андреев и кол. описват приложението им за прекъсване на бременност във втори триместър. Разглеждат възможностите за вагинално, интрамускулно, екстраамниално и интраамниално приложение, както и комбинираното приложение на простагландини и окситоцин [28]. През 1998 год. С. Божинова характеризира простагландините като най-ефикасното абортивно средство във втори триместър [10].

Простагландините играят основна роля в регулиране на маточния контрактилитет. Рецептори за тях има през цялата бременност и това ги прави ефективни във всеки гестационен срок. Естествените простагландини – E2, F2alpha, E1 са мощен стимулант на маточни контракции като същевременно предизвикват узряване на шийката и разширение на цервикалния канал. Те индуцират образуването на *gap junctions* - съединително тъканни мостчета между клетките на миометриума, необходими за разпространение на маточната контракция. Тези мостчета са всъщност интрацелуларни каналчета, които свързват миометралните клетки с междуклетъчното пространство. Те съдействат за транспортиране на калциеви йони и молекули и така улесняват електричните и метаболитни процеси между клетките на миометриума. Благодарение на тях, той функционира като синцитиум по време на контрактилна дейност. Маточната шийка, от своя страна, е съставена в 85% от съединителна тъкан – колагенови влакна и основно вещество - протеогликан, съставен главно от глюкозаминогликани. Простагландините повишават активността на ензима колагеназа и така индуцират разпада на колагена, променят състава на глюкозаминогликаните и индуцират разпад на протеогликановите комплекси, повишават имбибирането на тъканите (хидрирането). Тези процеси водят до омекване, скъсяване и повишаване еластичността на шийката, както и разширение на цервикалния канал. Мускулните влакна, които съставляват останалите 15% от маточната шийка, се релаксират под действието на простагландините, улеснявайки допълнително дилатацията на канала [30]. Така описаният механизъм на действие на простагландините ги прави много ефективно средство за индуциране на аборт във втори триместър.

Сериозен недостатък на естествените простагландини е бързото им метаболизиране и инактивиране в циркулацията, изразените гастроинтестинални

странични ефекти, след системно приложение, и невъзможността за друго - мускулно или орално приложение [64].

## ***ЕСТЕСТВЕНИ ПРОСТАГЛАНДИНИ***

### **PgF2alpha. PgE2**

През 1970 год. започват първите стъпки в приложението на простагландини за аборт. В началото те се прилагали венозно. Преминването към екстра- и интраамниално приложение значимо понижава необходимите дози, а нежеланите реакции стават поносими [6]. Например, полуживотът на PgE2 в циркулацията е по-малко от 15 секунди след системно приложение, а полуживотът на F2 alpha след интраамниална инстилация е значимо по-дълъг – 13,5 - 20 часа. PgF2alpha започва да се прилага интраамниално заедно с хипертоничен разтвор на NaCl. В проучване върху 508 жени в 14 - 24 г.с., добавяне на 20 mg PgF2alpha към инстилиярания хипертоничен солеви разтвор дава 96% успеваемост в рамките на 24 часа и средно време за експулсия 16,1 ч. Това, обаче, е съпроводено с висок процент нежелани реакции – гадене - в 48%, повръщане – в 33%, диария – в 1%, фебрилитет – в 3%, коагулопатия – в 1% и кървене, наложило трансфузия в 2%. Добавянето на PgF2alpha към интраамниално приложена урея дава сходен резултат, но с гадене и повръщане в 73% от пациентките (*Burkman RT, 1978*) [62]. За самостоятелно интраамниално приложение на PgF2alpha са били необходими дози от порядъка на 40 – 50 mg, а на PgE2 – от порядъка на 5 - 10 mg. Екстраамниалната апликация изисква значимо по-малки общи дози – около 5 mg за PgF2alpha, и 1 - 2 mg за PgE2 [224]. Схемата на приложение се състои в повтарящи се апликации през катетър в екстраамниалното пространство с начална доза за PGF2alpha – 250 µg и за PGE2 – 50 µg, и повтарящи се на всеки два часа апликации по съответно 750 µg и 200 µg в продължение на максимум от 36 часа. Успеваемостта е 80 - 90% в рамките на 24 часа, с обичайните странични ефекти и подчертания риск от инфекция от персистенцията на катетъра.

### **Dinoprostone**

Dinoprostone представлява естествен простагландин E2. Наличен е под формата на вагинални песари, гел и вагинална система за контролирано освобождаване. Индициран е за индукция на раждане и прекъсване на бременност, като стриктно трябва да се следи приложената доза. За индуциране на аборт между 12 и 20 г.с. и при загинал интраутеринно плод до 28 г.с. се използват вагинални песари от 20 mg. Прилагат се на 3 - 5 часови интервали до експулсия, като приложение в продължение на повече от 48 часа

не се препоръчва. Песарите задължително се съхраняват в хладилник. Не бива да се употребяват съвместно с окситоцин поради синергичния им ефект. Окситоцинова инфузия може да се стартира минимум 30 минути след премахване на вагиналния песар, 6 - 12 часа след приложението на Prepidil gel и 12 - 24 часа след приложението на Prostin E2 вагинален гел. Пг E2 се прилага и към момента в описаните форми.

### ***ПРОСТАГЛАНДИНОВИ АНАЛОЗИ***

Въвеждането на простагландиновите аналози до голяма степен решава проблемите, характерни за естествените простагландини - кратък полуживот, необходимост от високи дози и множество инвазивни апликации. Добавянето на метилова група на C15 или C16 прави съединенията относително резистентни на бързата първична инактивация в циркулацията и така удължава значимо ефекта като позволява приложение на по-малки дози с респективно по-малко странични ефекти. Най-изучаваните простагландинови аналози са carboprost, gemeprost, sulprostone и misoprostol [152].

#### **Carboprost (15(S)-15-methyl PGF<sub>2α</sub>)**

Това е първият синтезиран простагландинов аналог. Той е и първият проучен на широка основа за прекъсване на бременност във втори триместър. Използва се интраамниално, екстраамниално или интрамускулно. Има ограничена стойност като първичен метод, поради изразените гастроинтестинални странични ефекти, но се използва успешно като резервен метод [11,152,241]. След интраамниална апликация полуживотът му е 31 - 37 ч., което е почти два пъти повече от полуживота на естествения PGF<sub>2α</sub>. Интраамниалната апликация на carboprost навлиза като метод през 1975 год. Препоръчва се приложение на 2.5 mg, разредени в 10 ml инжекционен разтвор, приложени интраамниално с трансабдоминален достъп. При липса на ефект, след 24 часа може да бъде направена повторна апликация на същата доза. Мултицентрично, международно проучване, върху 1521 жени сравняващо 2,5 mg carboprost интраамниално и 40 mg и 50 mg PGF<sub>2α</sub> също интраамниално показва успеваемост за carboprost – 95,6% в рамките на 48 часа - значително по-висока от тази за естествения простагландин. Гадене, разстройство и повръщане са чести странични ефекти, съществува също риск от фебрилитет, кървене и лацерация на шийката, редки странични ефекти са диспнея, изчервяване, болка в гърдите [37,241].

По-малко инвазивен се явява методът на екстраамниална апликация, като за него се изисква и значително по-малка доза. За целта в миналото е прилагани инжекционен разтвор и вискозен гел. Вискозният гел carboprost в доза 0,92 mg се прилага еднократно чрез малък полиетиленов катетър, който се отстранява след апликацията. В едно мултицентрично проучване методът е приложен на 660 жени между 10-та и 20-та седмица, с успеваемост 80,2% в рамките на 36 часа и средно време за експулсия от 14,2 часа. Регистрирани са обичайните странични ефекти - повръщане и разстройство, и една лацерация на шийката.

Като инжекционен разтвор, карбопрост се прилага чрез тънък катетър в повтарящи се дози или чрез фолиев балон катетър 12 Ch – в интермитентна или продължителна инфузия на разтвор на карбопрост във физиологичен серум.

Интрамускулно приложение на carboprost се препоръчва при неуспех на друг метод за прекъсване, след интраамниална апликация на медикамент, която не е дала желанния резултат и се налага повторна апликация, при спонтанно изтичане на околоплодните води след интраутеринно въвеждане на медикаменти и изчерпване на лекарствената активност, ППРОМ при нежизнеспособен плод и липса на адекватна контрактилна дейност. Препоръчва се доза от 250 µg, дълбоко мускулно, която се повтаря на 2 - 3 часа според ефекта, до максимална обща доза 12 mg и максимална продължителност на приложение 48 часа [212]. Успех се постига в 95% от случаите в рамките на 10 - 20 часа [78].

С навлизането на гемепрост и особено на мизопростол през 90-те години на миналия век, с тяхната ефективност и лекота на приложение, инвазивните методи, вкл. гореописаният, биват изоставени [64].

### **Sulprostone**

**(16pfoxy-w-17,18,19, 20-tetranor PGE2 methyl sulphonylamide)**

Sulprostone представлява синтетичен аналог на простагландин E2. Използван е през 80-те години на миналия век за прекъсване на бременност. Асоциира се с тежки сърдечно-съдови усложнения, включително миокарден инфаркт на базата на коронарен спазъм. Изтеглен е от пазара след смъртта на три пациентки, прекъсващи ранна бременност с медикамента [231].

Sulprostone е прилаган успешно интрамускулно за прекъсване на бременност във втори триместър със значимо по-малко странични ефекти на фона на останалите

простагландини. Сравнен с carboprost, той е имал същата ефективност, при по-голям - 4 часов интервал на приложение, като 48% от жените в проучването не са имали никакви гастроинтестинални странични ефекти [63].

Опит с този метод в България е публикувал проф. Атанасов [8]. Той добавя една ампула Наладор (Pg E2; sulprostone) към солевия разтвор и установява скъсяване на средното време за експулсия от 33,2 на 19,4 ч., без каквито и да било странични явления [8]. Божинова и кол. през 1995 год. съобщават за 25 случая на терапевтичен аборт във втори триместър с приложение на простагландин E2 венозно. Постига успеваемост от 88% и средно време 13,09 ч. при невисок процент странични явления и усложнения [10].

### **Gemeprost (16, 16-dimethyl-trans-d2-PGE1 methyl ester)**

Gemeprost представлява синтетичен аналог на простагландин E1. Използва се под формата на вагинален песар. Индициран е за прекъсване на бременност във втори триместър и за подготовка на шийката преди хирургичен аборт в първи триместър. За индуциране на аборт във втори триместър се прилага по един вагинален песар (1 mg) на всеки 3 часа до максимум 5 последователни апликации. В случаите, когато аборт не настъпи в първите 24 часа, курса с един песар на всеки 3 часа до 5 апликации се прилага отново на следващия ден. Проучване от 1992 год. върху 932 прекъсвания във втори триместър регистрира 80% успеваемост за 24 часа и 95% за 48 часа, със средно време за експулсия 17 ч. При 26% от жените е регистрирана диария, при 23% повръщане, сепсис в 0,1%, разкъсване на шийката – 0,1%, кръвозагуба над 500 ml – 1,6% и кръвопреливане в 0,6% [225]. Приложение на мифепристон, 36 - 48 часа преди курса гемепрост, води до значимо скъсяване на средното време за експулсия на 6,6 ч. и увеличаване на успеваемостта за 24 часа на 95%.

Гемепрост е наличен от 1985 год. и е основният простагландин на избор за прекъсване на бременност и подготовка на шийката преди навлизането на мизопростол. Песарите, обаче, са неустойчиви на стайна температура и изискват хладилно съхранение, могат да се прилага само вагинално, не са регистрирани в много държави, а където са налични, цената им е висока. Въпреки, че е доказано ефективен, гореизброените му недостатъци водят до практически пълното му изместване в практиката към момента от мизопростол [152].

## **Misoprostol (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE1)**

Представява синтетичен аналог на простагландин E1. Основната му индикация е превенция на стомашна и дуоденална язва при продължителен прием на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Searle Pharmaceuticals започват производството му още през 70-те години на миналия век, като от 1986 год. е наличен на международния пазар за превенция и лечение на гастродуоденална язва. Утеротоничният му ефект е описан за първи път през 1988 год. в Бразилия, когато се установява, че продажбите на медикамента без лекарско предписание са се увеличили значимо и той бива прилаган с цел аборт. Имайки предвид нелегалния характер на аборта по желание в Бразилия тогава (и сега), медикаментът е продаван в аптеките за „предизвикване на цикъл”. Това инициира провеждането на ретроспективно проучване, което установява, че 12% от жените, хоспитализирани за кюретаж поради инкомплетен или усложнен аборт, са използвали мизопропростол с абортивна цел. През 1991 год. този процент е вече 57. Същевременно, значително по-малка част от бременните, използвали мизопропростол, в сравнение с тези, които са се опитали да предизвикат аборт чрез въвеждане на катетър, са развили признаци на инфекция, травматични увреждания или са имали нужда от кръвопреливане [49,79].

Следват множество проучвания върху мизопропростол и постепенно, през 90-те години на XX век, медикаментът започва масово да се прилага в акушерството и гинекологията [29,38,57,64,75,159,171, 217,238]. Мизопропростол съществува под формата на таблетки за перорално приложение. Те са стабилни на стайна температура, не изискват специфичен режим на съхранение, имат дълга трайност и могат да бъдат прилагани перорално, сублингвално, букално, вагинално и ректално. Мизопропростол има ограничен ефект върху бронхите и кръвоносните съдове. Това, заедно с ниската му цена и висока ефективност, са сериозни предимства пред останалите налични простагландини.

### *Фармакокинетика на мизопроостола*

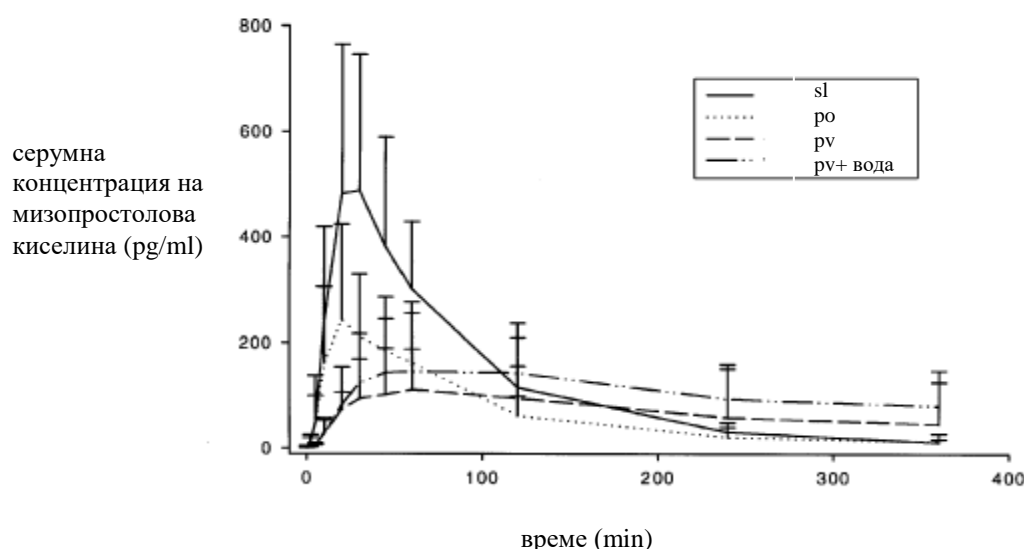
Мизопропростол се абсорбира бързо след перорално или вагинално приложение. Първично се метаболизира в черния дроб, деестерифицира се и се превръща в активния си метаболит - мизопростолова киселина. Фармакокинетиката на медикамента след перорално и вагинално приложение се различават значимо. Проучвания върху бионаличността на медикамента след различни пътища на приложение демонстрират тези различия. За оценка на бионаличността се използва показателя AUC (area under the

curve) - площ под кривата „концентрация-време“. Той дава представа за общото действие на медикамента, като обективизира усвояването му чрез наличието на активен метаболит в циркулацията. Колкото по-голяма е площта под кривата концентрация-време, толкова бионаличността е по-голяма. Голяма бионаличност предполага голяма ефективност. Едно от значимите проучвания върху фармакокинетиката на мизопропрост е проведено от *Tang et al.* през 2002 год. То сравнява различни пътища на приложение - перорален, сублингвален, вагинален и вагинален след навлажняване на таблетите. Прилага единична доза от 400 µg. И така, след перорално приложение, максимална концентрация се достига бързо - за 27,5 минути, но нивата спадат също бързо, особено след втория час, до много ниски на шестия час. След сублингвално приложение, максимална плазмена концентрация на активния метаболит се достига още по-бързо - след 26 мин и е два пъти по висока от максималната плазмена концентрация след перорално приложение. Вагиналното приложение се характеризира с най-ниска максимална плазмена концентрация и най-дълго време за достигането ѝ - 72 минути. Впечатление прави, че  $AUC_{240}$  е най-високо за сублингвално приложение и най-ниско за вагинално, а  $AUC_{360}$  остава почти непроменено за сублингвалния път и с вече сходна стойност за намокрените вагинални таблетки. Трябва да се отбележи, обаче, голямата индивидуална вариация на цитирания показател -  $AUC_{360}$  за вагинално приложение на навлажнени таблетки. Неговата стойност е  $649,3 \pm 333,8$  pg.h/ml. Този голям диапазон на вариране обяснява и клиничните впечатления за променлива ефективност на този път на приложение. Статистическият анализ в проучването показва липса на значимо повишаване на бионаличността след добавяне на вода. Таблетите мизопропрост са създадени за перорално приложение. Често, часове след вагинално приложение, във влагалищните сводове се намират остатъци от таблетки, което говори за непълно усвояване. Правени са множество опити за постигане на по-добра усвояемост от влагалищните стени. Има проучвания, които цитират по-висока ефективност след навлажняване (с вода) [68], но резултатите им не са се потвърдили при провеждане на рандомизирано проучване [181]. Правени са опити за добавяне на оцетна киселина за разтваряне на таблетите, но не е постигнат клиничен ефект [211]. Не е доказана връзка между вагиналното рН и степента на усвояване на таблетите, приложени вагинално. Въпреки наличието на остатъци от носещото вещество на таблетите след вагинално приложение, усвояване на активното вещество от влагалищните стени се осъществява, доказателство за което е наличието на серумна концентрация [105].

Сублингвалното приложение се характеризира с подчертана лекота - не се налага вагинален преглед. Таблетите се поставят под езика, където кръвоснабдяването е много добро и Ph е почти неутрално. Те се усвояват почти напълно под езика, а остатъка се поглъща. Усвояването от сублингвалната лигавица избягва *first-pass* ефекта на черния дроб и това обяснява високите плазмени нива на активния метаболит.

(n = 10)	Sublingual (n = 10)	Oral (n = 10)	Vaginal (n = 10)	Vaginal + water (overall)	P-value
Peak concentration of misoprostol acid (C <sub>max</sub> ) (pg/ml)					
Mean ± SD	574.8 ± 250.7 <sup>c</sup>	287.6 ± 144.3 <sup>d</sup>	125.2 ± 53.8	162.8 ± 57.1	< 0.001 <sup>a</sup>
Median	611.6	311.8	132.7	150.6	
CV	43.6	50	43.0	35.1	
Time to attain peak concentration (T <sub>max</sub> ) (min)					
Mean ± SD	26.0 ± 11.5 <sup>e</sup>	27.5 ± 14.8 <sup>f</sup>	72.0 ± 34.5	75.0 ± 31.6	< 0.001 <sup>a</sup>
Median	20.0	20.0	60.0	60.0	
CV	44.2	53.7	47.9	42.2	
Area under the curve to 240 min (AUC <sub>240</sub> ) (pg-h/ml)					
Mean ± SD	702.1 ± 274.8 <sup>g</sup>	369.3 ± 155.2	329.7 ± 139.0	476.5 ± 206.3	0.001 <sup>b</sup>
Median	736.9	322.7	358.7	378.6	
CV	39.2	42.0	42.2	43.3	
Area under the curve to 360 min (AUC <sub>360</sub> ) (pg-h/ml)					
Mean ± SD	743.7 ± 291.2 <sup>h</sup>	402.8 ± 151.6	433.7 ± 182.6	649.3 ± 333.8	0.01 <sup>b</sup>
Median	785.1	373.4	423.8	498.0	
CV	39.2	37.6	42.0	51.4	

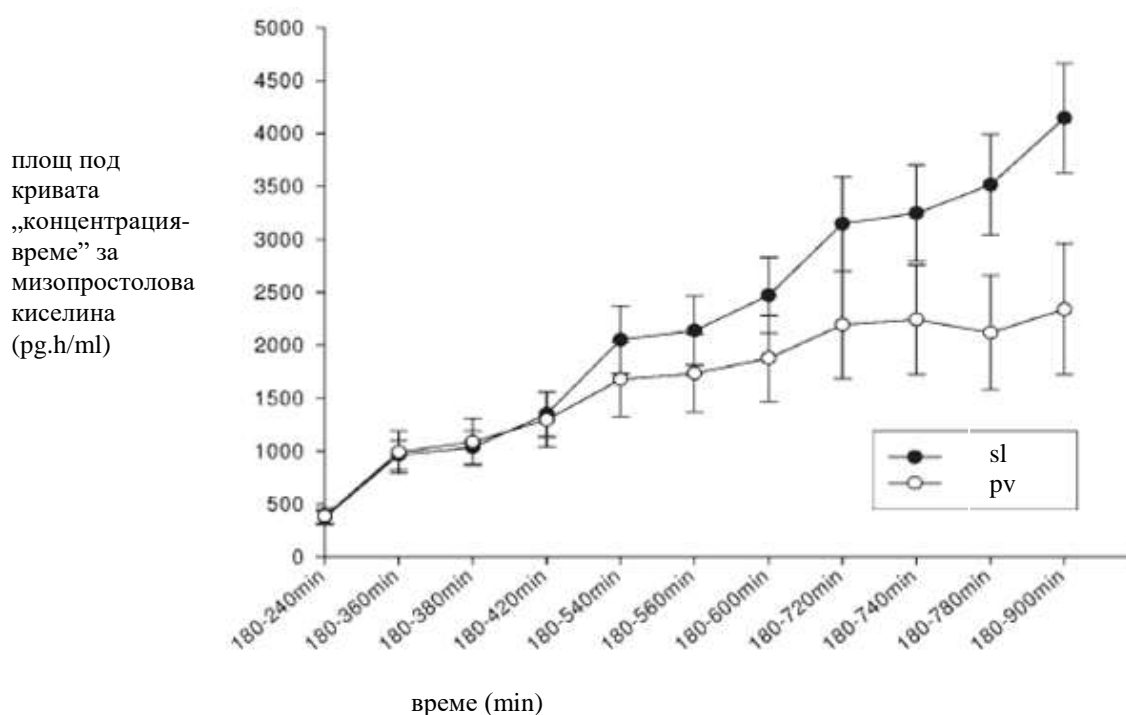
**Фиг. 4.** Фармакокинетични параметри на приложение на единична доза от 400 µg мизопростал след четири пътя на приложение: перорално, сублингвално, вагинално и вагинално приложение на навлажнени таблетки (Tang et al [221])



**Фиг. 5.** Средни стойности на мизопростоловата киселина след различни пътища на приложение (Tang et al [221])

От изложените цифри и графиката става ясно, че сублингвалното приложение води до бърз, висок пик на активния метаболит и стръмно спадане на концентрациите.

Вагиналното приложение има плавно покачване на концентрацията и достига по-ниска максимална такава. За сметка на това, има относително постоянна наличност в циркулацията и налични нива и след шестия час. Това предполага натрупване в циркулацията при последващи вагинални дози и предполагаемо засилване на ефекта при обичайно използваните режими в практиката. На базата на тази хипотеза, авторите на горесцитираното проучване, насочват работата си върху бионаличността след повторни дози, приложени сублингвално и вагинално – *Tang et al*, 2009 [220]. Те проследяват нивата на мизопростоловата киселина след последователни апликации на 400 µg мизопроствол, в едната група вагинално, а в другата - сублингвално. В разрез с очакванията, не се установява акумулация на мизопростолова киселина при последователни вагинални апликации. Пиковата концентрация на активния метаболит, след вагинално приложение се оказва по-ниска с всяка следваща апликация. В резултат, общата бионаличност на 900-та минута е по-висока в сублингвалната група (виж фиг.6)



**Фиг. 6.** AUC след последователни вагинални и сублингвални апликации (*Tang et al* [220])

Разделяне на пациентките на такива с и без вагинално кървене, дава известно обяснение на този резултат. Обилното кървене *ex vaginam*, в хода на вагинални апликации, нарушава усвояемостта и води до по-ниски серумни нива. Бионаличността, след третия час от начало на приложението, се оказва сходна в сублингвалната и вагиналната група, при липса на сигнификантно кървене в последната. От друга страна,

кървенето е обичайно признак на започваща експулсия (т.е. признак на клинична ефективност) и от десетте пациентки в тази група, осем са имали вагинално кървене и са абортирали. За сравнение, в сублингвалната група, при шест жени е започнало вагинално кървене и са абортирали. Въпреки по-благоприятния фармакокинетичен профил на сублингвалния път, по отношение на прекъсването на бременност във втори триместър, вагиналният път е доказано по-ефективен. Клинично проучване на *von Hertzen et al* от 2009 год. върху ефективността на вагинален и сублингвален мизопроустол за прекъсване на бременност във втори триместър включва 681 жени и използва следните режими - мизопроустол 400  $\mu\text{g per vaginam}$  (pv), в едната група, и *sub linguam* (sl) в другата, на всеки 3 часа до 5 апликации. Цитира успеваемост в рамките на 24 часа от 85,9% за вагиналната група и 79,8% за сублингвалната, като за първескини разликата е още по-значима - успеваемост от 87,3% за вагиналната и едва 68,5% за сублингвалната [235]. Така, въпреки логичното предположение, че по-висока бионаличност, води до по-висока ефективност, по отношение на медикаментозния аборт, това не е задължително вярно. Освен това, необходимите плазмени нива за постигане на различни клинични ефекти не са установени. Регулярни маточни контракции се регистрират 4 часа след вагинално приложение на мизопроустол, когато плазмените нива на активния метаболит са ниски. Възможно е високи нива да водят до повишен, но неефективен маточен тонус, а не до регулярна контрактилна дейност [41]. Не бива да се пренебрегва и локалният ефект върху шийката при вагинално приложение. Възможно е, директен транспортен механизъм влагалище-матка, какъвто е описан при абсорбцията на прогестерона, да е наличен и при мизопроустол [74,220,221].

#### *Въздействие на мизопроустол върху матката*

Като простагландин от група E, мизопроустол въздейства върху маточната шийка, като води до нейното размекчаване и разширение на цервикалния канал, и предизвиква регулярни маточни контракции. Клиничният ефект след приложение на мизопроустол зависи пряко от пътя на приложение и дозата. След еднократна перорална доза не възникват регулярни маточни контракции. След сублингвална или вагинална апликация, такива обикновено се наблюдават на втория час, като ефектът на сублингвалния мизопроустол е по-кратък.

### *Въздействие на мизопростол върху маточната шийка*

Мизопростол води до узряване на маточната шийка. Интерес буди въпросът дали началната дължина на маточната шийка има отношение към необходимото време за достигане на разширение, достатъчно за експулсия на плода. *Dilek* и колектив провеждат проучване с тази цел през 2011 год. Те целенасочено изследват дължината на маточната шийка като прогностичен фактор за успешно прекъсване на бременност във втори триместър в рамките на 24 часа при приложение на мизопростол. Проучването включва 166 жени, приемат за *cut-off* стойност преиндукционна дължина на маточната шийка от 36 мм. Установяват, че жените с преиндукционна дължина на шийката под 36 мм имат по-кратко време за индукция ( $p=0,027$ ). Анализът им, обаче, показва ниска чувствителност на този фактор - 58,2%, специфичност - 68,2%, позитивна предиктивна стойност - 86,36% и негативна предиктивна стойност - 33,3%. Поради това приемат, че преиндукционната дължина на маточната шийка не може да се използва като предиктивен фактор по отношение на аборта във втори триместър [86].

### *Режими за приложение на мизопростол*

За прекъсване на бременност във втори триместър препоръчваните от СЗО дози са 400  $\mu\text{g}$  на всеки 3 часа, до 5 последователни апликации, приложени вагинално или сублингвално. С този режим *Wong et al.* постига средно време за експулсия от 15,2 ч. и успеваемост в рамките на 24 часа от 73% [244]. Съществуват множество проучвания върху разнообразни дози и режими на приложение. Прилагани са дози от 200 до 800  $\mu\text{g}$  с интервал на приложение от 3 до 12 часа. Опитът сочи, че високи единични дози - от 600, 800  $\mu\text{g}$  са свързани с повече странични ефекти без подобряване на клиничния резултат [88]. Доза от 400  $\mu\text{g}$ , приложена на 4 часа, например, дава фебрилитет в 25% от случаите [52]. В цитираното проучване на *Wong* и колектив [244] е направено сравнение между препоръчания от СЗО режим (400  $\mu\text{g}$  на всеки 3 часа) и режим с интервал на приложение от 6 часа. Успеваемостта при увеличаване на интервала спада от 73%, на 60,8% в рамките на 24 часа, а средното време за експулсия се увеличава значимо – от 15,2 ч., на 19 ч. Приложение на 200  $\mu\text{g}$  на 6 часов интервал, в проучване върху 53 пациентки 14 - 28 г.с. постига средно време за експулсия от 16,9 ч. и успеваемост в рамките на 24 часа от 74,9% [91]. От множеството налични схеми, режим от 400  $\mu\text{g}$  вагинално на всеки 3 - 6 часа е вероятно оптимален за самостоятелно приложение на мизопростол [159]. Сравняването на различните режими на приложение е силно затруднено от вариабилния подбор на пациентките, тъй като е налична корелация между

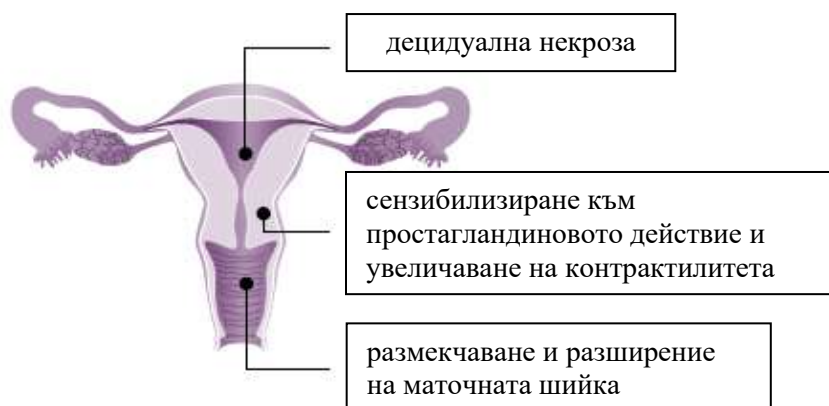
времето за експулсия и гестационния срок, както и паритета. От друга страна, поради естеството на манипулацията, повечето проучвания имат относително нисък брой пациенти и е възможно влияние на индивидуални фактори върху крайния резултат.

Странични ефекти на приложението на мизопропростол са фебрилитет, гадене, повръщане и разстройство (те са описани в детайли в главата „Странични ефекти и усложнения на простагландиновия прием“).

### **АНТИПРОГЕСТЕРОН**

Прогестеронът е ключов хормон за бременността. Той поддържа матката в състояние на покой - предотвратява размекчаване на шийката, редуцира простагландиновата продукция от децидуата и подтиска маточните контракции като предизвиква хиперполяризация на клетъчната мембрана и така понижава чувствителността на миоцитите към електростимулация. Още повече, той инхибира формирането на *gap junctions* (ключов момент в механизма на действие на простагландините) и така противодейства на възникването на координирани маточни контракции. Прогестероновите антагонисти се свързват с рецепторите за прогестерон и така възпрепятстват неговото действие [233]. Мифепристон представлява именно рецепторен антагонист на прогестерона. Той е единственият антипрогестерон, лицензиран за медикаментозен аборт [152].

Мифепристон блокира прогестероновите рецептори, като неговият афинитет на свързване е 5 до 8 пъти по-голям от афинитета на ендогенния прогестерон [105]. Води до размекчаване и разширение на маточната шийка, увеличава контрактилитета на матката и чувствителността към простагландини, и води до децидуална некроза [25]. Той прекратява състоянието на покой на матката, типично за бременността, като чувствителността на миометриума се увеличава около 5 пъти.



**Фиг. 7. Въздействие на мифепристон върху матката**

Мифепристон, или *RU 486*, е синтезиран през април 1980 год. от *Georges Teutsch* за *Roussel Uclaf S.A.*, Франция. Той е глюкокортикоиден и прогестеронов рецепторен антагонист. Синтезира се в процеса на търсене на глюкокортикоиден антагонист и едва в последствие е установен антигестагенния потенциал и възможностите за приложение в акушерството и гинекологията. Първата регистрация на мифепристон, от 1988 год., е за медикаментозен аборт до 49-ти ден в доза от 600 mg. В следващите години с препаратата се работи усилено. Разширява се срока на приложение и индикациите. Установява се, че той е ефективен и при по-напреднала бременност. От 1994 год. датира първото разрешение на мифепристон за приложение с цел аборт след първи триместър [105]. Постепенно се установява, че доза от 200 mg, във втори триместър, има същите успеваемост и средно време за експулсия, както и доза от 600 mg [237]. На тази база, въпреки препоръчаната доза от 600 mg при началната регистрация, съвременните препоръки включват приложение на доза от 200 mg за индукция на аборт във втори триместър. Клиничният ефект от приложението на мифепристон започва 12 - 24 часа след приема, а максимален такъв се постига след 36 - 48 часа. Ефектът на единичната доза се изчерпва в рамките на 72 часа [105].

Мифепристон има следните регистрирани терапевтични индикации: прекъсване на бременност до 63-ти ден; размекчаване на шийката преди хирургично прекъсване в първи триместър; подготовка за действието на простагландинови аналози при прекъсване по медицински индикации във втори триместър; предизвикване на родова дейност при *foetus mortus* - самостоятелно. Освен това има съобщения за използването му като спешна контрацепция, смята се, че 200 mg, приети след непротектиран полов контакт и преди овулация, инхибират имплантацията чрез промяна на тубарната рецепторна експресия и инхибиране развитието на ендометриума. Има проучвания за приложението му при лечение на миоми възли, ендометриоза, пост-травматичен стрес, биполярно разстройство, когнитивни разстройства, менингиом, глаукома, рак на гърдата, рак на яйчника, рак на простатата.

Контраиндикации за приложение на мифепристон са наследствена порфирия, хронична надбъбречна недостатъчност, свръхчувствителност/алергия към някоя от съставките, тежка астма с продължителна кортикостероидна терапия и лош терапевтичен контрол. Повишено внимание изискват състояния на чернодробна или бъбречна недостатъчност, тежка анемия, сърдечно заболяване или налични сърдечно-съдови

рискови фактори, нарушение в кръвосъсирването или текуща антикоагулантна терапия [178].

Въвеждането на мифепристон променя значимо медикаментозния аборт във втори триместър, както и цялостно аборта като процедура [57,64,143,152,206]. Приложението му преди простагландина подобрява успеваемостта и скъсява сигнификантно времето за експулсия [143,170]. Възможността за успешно приложение на мифепристон във втори триместър е установена още през 1987 год. [232]. От скоро методът се прилага успешно и у нас [2]. Съвременни проучвания постигат впечатляващото средно време за експулсия от 5,3 ч. [120]. Мифепристон може да бъде комбиниран с наличен простагландинов аналог. Сравнение между комбинация на мифепристон с мизопростол и гемепрост, показват, че мизопростол е също толкова или по-ефективен от гемепрост [50].

### ***КОМБИНИРАН РЕЖИМ НА ПРИЛОЖЕНИЕ НА МИФЕПРИСТОН И МИЗОПРОСТОЛ***

Препоръчваният от СЗО режим за индуциран аборт в периода 12-та – 24-та гестационна седмица е мифепристон 200 mg, последван от приложение на мизопростол, след 36 - 48 часа - 800 µg вагинално или 400 µg орално и след 3 часа, на всеки 3 часа, по 400 µg вагинално или сублингвално, до още 4 апликации [203]. Кралският колеж на акушер-гинеколозите (RCOG) във Великобритания, в последното ръководство от 2011 год. [200] препоръчва за индуциране на аборт във втори триместър: мифепристон 200 mg, последван от мизопростол, след 36 - 48 часа - 800 µg вагинално и след 3 часа, на всеки 3 часа по 400 µg вагинално или орално, до още 4 апликации. В случаите, когато аборт не настъпи, повторна доза от 200 mg Мифепристон се дава 3 часа след последната доза мизопростол и след 12 часа се започва отново приложение на мизопростол, в същата схема. Американската организация на акушер-гинеколозите (ACOG) препоръчва мифепристон 200 mg, последван от приложение на мизопростол след 24 - 48 часа - 800 µg вагинално и след 3 часа, на всеки 3 часа по 400 µg вагинално или сублингвално, до максимум от общо 5 апликации; при неуспех се препоръчва почивка от 12 часа и започване на нов цикъл мизопростол. При нежелание за вагинално приложение, мизопростол може да бъде прилаган букално в следната схема: 24 - 48 часа след 200 mg мифепристон, 400 µg мизопростол букално на всеки 3 часа до 5 апликации (ACOG) [193]. Цитираните протоколи са единодушни по отношение на инструменталната ревизия след прекъсване във втори триместър - такава трябва да се извършва само при клинична

необходимост - кървене или данни за задържани тъкани. Въпреки минималните разлики, в основата си тези режими са доста сходни.

**Табл. 5.** Препоръчителни режими на C3O, FIGO, RCOG и ACOG за приложение на мифепристон и мизопроустол за медикаментозен аборт във втори триместър

		C3O	FIGO	RCOG	ACOG	
Мифепристон, mg		200	200	200	200	
Интервал		36-48 ч.	36-48 ч.	36-48 ч.	24-48 ч.	
Мизопроустол, µg	първа апликация (натоварваща доза)	800 pv или 400 po	800 pv	800 pv	800 pv	или 400 bucc x 5
	следващи апликации - 3 ч. след първата и на 3 часов интервал	400 pv/sl x4	400 pv/sl/po x4	400 pv/po x4	400 pv/sl x4	

Проучване на Ashok и кол. през 1999 год., върху 500 последователни случая на прекъсване на бременност между 13 и 21 г.с. прилага мифепристон 200 mg, последван след 36-48 часа от мизопроустол 800 µg *per vaginam* и след 3 часа, на всеки 3 часа - мизопроустол 400 µg *per os* (протокола на RCOG) и постига средно време за експулсия от 6,5 ч., успеваемост 97,2% и средна доза простагландин 1200 µg (т.е. една вагинална и една орална апликация). Необходимост от кюретаж е имало в 9,4% от пациентките. Интересно е, че 66,4% от пациентките са били дехоспитализирани в същия ден [43]. През 2004 год. Ashok провежда по-мощно проучване, върху 1002 последователни случая 13-21 г.с., прилагайки същата схема, с цел да открие факторите, които повлияват експулсията. Съобщава средно време за експулсия от 6,25 ч. и успеваемост 97,1%, необходимост от кюретаж в 8,1% - практически същите резултати, демонстрирайки ясно безспорната ефективност на метода. Още повече, повторемостта на резултатите показва липса на влияние на индивидуални фактори [44].

Съществуват множество вариации на режима, целящи скъсяване на интервала между мифепристон и мизопроустол, редуциращи дозата, приложен простагландин - най-вече чрез пропускане на първата натоварваща доза, избягващи вагиналното приложение и т.н.

Ngai *et al.*, през 2000 год. прилага две схеми без натоварваща доза простагландин върху 142 жени в 14 - 20 г.с. Сравнява вагинален и перорален прием на мизопроустол в следните режими – 200 mg мифепристон, последван в едната група от 200 µg

мизопростол *per vaginam* на всеки 3 часа до 5 апликации, а в другата от 400 µg мизопростол *per os* на всеки 3 часа до 5 апликации. Успеваемостта е относителна ниска и в двете групи - 87% за вагиналната група и 81% за пероралната, средно време за експулсия - 10 ч. във вагиналната група и 10,4 ч. в пероралната, средна доза простагландин - 600 µg за вагиналната и 1200 µg за пероралната, и необходимост от кюретаж поради резидуа в 24,6% за вагиналната и 18,6% за пероралната. При цитираните сходни резултати, 82% от всички жени в проучването са предпочели перорален прием [182].

*Hamoda et al* през 2005 год. прави сравнение между изцяло вагинално и изцяло сублингвално приложение на мизопростол. Всички пациенти примат 200 mg мифепристон, след което едната група приема 800 µg мизопростол *per vaginam*, последван от 400 µg *per vaginam* на всеки 3 часа; а другата група - 600 µg мизопростол *sub linguam*, последван от 400 µg *sublinguam* на всеки 3 часа. Вагиналната група постига успеваемост 100% и средно време за експулсия 5,4 ч., а сублингвалната - успеваемост 97% и средно време за експулсия 5,3 ч. Практически еднакви резултати с по-малка обща доза простагландин в сублингвалната група и по-високо ниво на комфорт за пациентката [120].

Сравнение между сублингвален и перорален мизопростол в хода на комбиниран режим с мифепристон показва по-добра успеваемост за сублингвалния прием. В проучване на *Tang et al* от 2005 год. 120 жени между 12 и 20 г.с. са получили мифепристон 200 mg и след 36 - 48 часа са приели мизопростол - в едната група - 400 µg *sub linguam*, а другата - 400 µg *per os*, на всеки 3 часа до 5 апликации. В сублингвалната група средното време за експулсия е било 5,5 ч., успеваемост – 91,4%, а в пероралната, съответно – 7,5 ч. и 85% [218].

В повечето проучвания интервалът между приложението на мифепристон и мизопростол е 36 - 48 часа. Съществува обясним стремеж за скъсяване на този интервал без загуба на клинична ефективност. Проучване на *Heikinheimo* рандомизира 227 жени между 13 и 24 г.с. в две групи с интервал между мифепристон и мизопростол един и два дни. Всички жени са получили 200 mg мифепристон, последван, след съответния интервал, от мизопростол 400 µg *per vaginam* на всеки 3 часа до 5 апликации. В групата с 1 ден интервал средното време за експулсия е било 7:25 ч., а в тази с 2 дни интервал – 6:20 ч. ( $p < 0,05$ ), като процентът жени абортирали до 12-тия час от стартирането на простагландини е бил съответно 82 и 87%. Анализ на подгрупите показва, че средното

време за експулсия е било 3 часа по-дълго в групата с 1 ден интервал при жени, които нямат предходно вагинално раждане или са в срок над 16 г.с. Респективно, при тези жени е силно препоръчителен двудневен интервал между двата медикамента [121]. Друго проучване разглежда едновременното приложение на мифепристон и мизопростол. Обхванати са пациентки между 12 и 20 г.с., приложен е мифепристон 200 mg, последван в едната група от непосредствено приложение на мизопростол, а в другата - той е приложен след интервал от 36 - 38 часа. Използвана е следната схема: мизопростол 600  $\mu\text{g}$  *per vaginam*, последван след 3 часа от 400  $\mu\text{g}$  *per vaginam*, приложени на всеки 3 часа, до общо 5 простагландинови апликации. Установява се значима разлика в успеваемостта за 24 часа - 91,5% в групата с едновременно приложение и 100% в групата с интервал на приложението. Средното време е било съответно 10 ч. в първата и 4,9 ч. във втората група. Страничните ефекти, и в частност фебрилитет и втрисане са били значимо по-изразени в групата с едновременно приложение [65].

Всички тези проучвания сочат, че режим от 200 mg мифепристон, последван след 24 - 48 часа от мизопростол е ефективен и безопасен. Комбинираното приложение на мифепристон и простагландин е препоръчвано и от български автори още в края на миналия век, като модерен и неинвазивен метод за прекъсване на бременността през втория триместър [32]. Схемите на приложение на мизопростол търпят големи вариации при относително запазване на висока клинична ефективност. Високи дози и кратки интервали на приложение се асоциират с висока ефективност и кратко време за експулсия, но и по-изразени странични ефекти. Най-успешни се явяват схеми с натоварваща доза от 600 - 800  $\mu\text{g}$  *per vaginam* мизопростол, последвана от 400  $\mu\text{g}$  *per os/per vaginam* на 3-часови интервали.

### **I.3.1.3. Странични ефекти и усложнения на простагландиновия прием**

Гастроинтестиналните странични ефекти са типични за медикаментозния аборт с простагландини. Те са пряко следствие на механизма на действие на простагландините. Сред тях гадене, повръщане и разстройство са най-често срещани, и по-изразени при P<sub>g</sub>F<sub>2</sub>alpha.

Също често срещани са фебрилитет и втрисане. В някои проучвания честотата им достига 40%. Въпреки това, не е установена повишена честота на инфекциозни усложнения. Проучвания върху фебрилитета след приложение на мизопростол показват, че той е самоограничаващ се и се преустановява с експулсия на плода и в рамките на 12

часа от приложението. Той е зависим от дозата и пътя на приложение на простагландина и следва повтаряем модел, корелиращ с плазмените нива. Смята се, че причината е възходяща промяна в зададеното температурно ниво в хипоталамуса. Така тялото се опитва да задържи и да произведе топлина (чрез треперене и стремеж към затопляне), за да достигне тази нова по-висока зададена точка от хипоталамуса. Известно е, че простагландините от група E участват в ендогенния механизъм на покачване на температурата. ПГ E2, в частност, се смята за основен медиатор на фебрилитета чрез свързването му с EP3 рецептора. Доказано е, че мизопростоловата киселина, активният метаболит на мизопростола, също се свързва с EP3 рецептора. Тези данни дават основание да се приеме, че мизопростола имитира действието на ендогенните простагландини в терморегулаторната верига като повишава зададеното в хипоталамуса температурно ниво и така предизвиква повишаване на телесната температура [96].

Детайлно проучване върху телесната температура след приложение на мизопростол е проведено в Еквадор през 2010 год. Мизопростол е приложен с цел лечение на постпартално кървене в доза от 800 µg сублингвално. Регистрирана е телесната температура след приложението. Случаите, при които температурата се е покачила над 40°C - 58 от общо 163 третирани с мизопростол жени (35,6%), са проследени до понижаването ѝ. Авторите установяват, че покачването на температурата следва повтаряем модел - предшествано е от треперене, 20 мин след приложението на простагландина, пик 1 - 2 часа след дозата и постепенно понижаване в рамките на 3 часа. Изненадващ за авторите е високият процент фебрилитет, сравнен с аналогични проучвания от Египет, Буркина Фасо, Турция и Виетнам, при които толкова висок фебрилитет се среща с много по-ниска честота – от 0 до 9,5% [96]. Удивителен е и случай от Сингапур на регистрирано покачване на температурата до 41,9°C след перорално приложение на 800 µg мизопростол [73]. В заключение, фебрилитет в хода на приложение на мизопростол е чест, има транзиторен характер (независимо от това колко висок е пика) и не е живото застрашаващ [96,117].

Кървенето е относително рядко усложнение, с честота на кръвопреливане между 0 и 3% в различните проучвания. Оценката на кръвозагубата по време на медикаментозен аборт е подчертано субективна. Преценката за необходимостта от кръвопреливане често е основана на локални протоколи и практики, които не са унифицирани. В проучване от 2009 год., при изследване на хемоглобина преди и след аборта не е установена разлика в средните нива [65].

Руптура на матката е рядко, но катастрофално усложнение. Съобщения за случаи на маточна руптура има с приложението на практически всеки метод за медикаментозен аборт, включително окситоцин [245], хипертоничен разтвор на натриев хлорид [148], P<sub>g</sub>F<sub>2</sub>alpha [149], риванол [168], гемепрост [93], мизопростол [80,98,157,179]. Описаните случаи са както на жени след цезарово сечение, така и на жени без предшестващи оперативни интервенции върху матката. Те са в различни гестационни срокове и са получили различни дози простагландини, повечето няколко поредни апликации. Приложението на мифепристон преди простагландина, и ефекта му върху шийката предполага по-малък риск от маточна руптура. Въпреки това, такива са описани и след приложение на мифепристон [47,100,140,192]. Абсолютният риск от руптура на матката при приложение на мизопростол за индуциране на аборт във втори триместър остава неясен. Наличието на предходна хистеротомия вероятно е рисков фактор, тъй като такава има в много от съобщените случаи. Въпреки това, две проучвания, включващи общо 1147 пациентки без предхождащи интервенции върху матката и 157 с наличен маточен цикатрикс, не съобщават за нито една руптура [87,123]. Докато друга серия от 216 пациентки без маточен цикатрикс и 108 с наличен цикатрикс, съобщава за една руптура възникнала в групата без маточен цикатрикс [83]. *Goyal* през 2009 год. прави системен анализ на наличните проучвания върху приложението на Мизопростол за прекъсване на бременност във втори триместър при жени с маточен цикатрикс от цезарово сечение. Той стига до извода, че риска от маточна руптура при пациентки след цезарово сечение е 0,28%, докато този при пациентки без предшестващи интервенции е 0,04% [113]. Друг колектив - на *Berghella et al* определя риска от руптура при жени след цезарово сечение на 0,4% [53].

Лацерация на шийката е рядко усложнение на съвременните методи. То е по-често срещано при приложение на P<sub>g</sub>F<sub>2</sub>alpha.

Неуспех на медикаментозния аборт при приложение на мизопростол самостоятелно или на комбинирани режим мифепристон-мизопростол е рядко. При жени, които не абортират от един цикъл на приложение, обикновено повторение на цикъла дава резултат. Неуспех при жени след цезарово сечение се наблюдава по-често [93].

#### I.3.1.4. Експулсия на плацентата

Различните методи за медикаментозен аборт се характеризират с различни препоръки по отношение на плацентата. Това е и до голяма степен въпрос на локален протокол. При режими, използващи само мизопростол, се съобщава висок процент на инструментална ревизия – между 15 и 42% [152]. Съществува практика за пристъпване към хирургична интервенция, ако плацентата не е изпаднала 1 - 2 часа след експулсия на плода, поради риск от кървене. Същевременно проучване на *Leader* сочи, че половината от жените ще експулсират спонтанно плацентата в рамките на 2 часа, а при останалите не се наблюдава ексцесивно увеличаване на кървенето след този период [153]. Друго проучване върху 233 случая, констатира, че при задържане на плацентата, в рамките на 4 часа от експулсията на плода, не се наблюдава увеличаване на кървенето. В същото проучване, 59% от жените са експулсирали плацентата в рамките на един час, а честотата на оперативно отстраняване е била 6% [107]. За оптимизиране на този своеобразен период на аборта, приложението на окситоцин се оказва много ефективно. Сравнение между приложението на мизопростол, окситоцин и плацебо след експулсия на плода, сочи, че 90% от жените, получили окситоцин, експулсират плацентата в рамките на един час [89].

Съвременните методи, използващи режима мифепристон-мизопростол се свързват с нисък процент случаи на намеса за евакуация на плацентата, от порядъка на 5 - 11% [57]. В едно проучване, в което конкретно е отбелязано времето за експулсия на плацентата е направен извод, че при една на всеки 32 жени (3%) се налага евакуация на плацентата [143].

В някои болници, каквато е и практиката в България, се практикува рутинен кюретаж след експулсия на плацентата, спонтанна или асистирана. Липсват доказателства в подкрепа на тази практика. Ползата от такава манипулация е спорна и рутинното и извършване е в разрез с препоръките на СЗО [203]. Проучване, базирано в Куба, върху 220 жени, 12 - 20 г.с., при които бременността е прекъсната с вагинално приложение на мизопростол, съобщава за извършване на рутинна инструментална ревизия на маточната кухина един час след експулсия на плода, независимо дали към този момент плацентата е експулсирана или не. Авторите съобщават ниска честота на хемотрансфузии - 0,5% и отдават това на рутинната хирургична интервенция. Въпреки това предлагат задължителна ревизия да се прави само при задържане на плацентата един

час или повече след експулсия на плода. Проучването съобщава един предполагаем ендометрит и един доказан, и двата успешно повлияни от антибиотично лечение, един случай на обилна кръвозагуба по време на кюретажа и последваща хемотрансфузия, и един случай на неуспешен медикаментозен аборт с мизопроустол и последвала хирургична евакуация с обилно кървене, наложило хистеректомия и летален изход след 24 часа поради септичен шок, вероятно от кластридийна инфекция [67].

Според наличните общоприети препоръки, кюретаж/инструментална ревизия на маточната кухина след медикаментозен аборт във втори триместър следва да се извършва по клинични показания – при кървене, задържани продукти на концепцията или нарушение в контрактилитета - суб/атония. Честотата на извършване на тази процедура варира в много широки граници, най-вече поради субективния характер на преценката за необходимостта ѝ. Проучване в Дания, обхващащо периода 1997 - 2012 год., съобщава значимо намаляване на честотата на манипулацията във времето, като тя е 62% преди 2007 год. и 25% след 2007 год. ( $p < 0,001$ ). Същевременно не е имало промяна в приложението на метода за прекъсване на бременността през периода – 200 mg мифепристон, последван след 24 - 48 часа от 400  $\mu$ g мизопроустол вагинално на всеки 3 часа до експулсия, при максимална дневна доза мизопроустол 2 mg, нощни паузи в приложението (режим идентичен с прилагания в рамките на нашето проучване) и максимална продължителност на апликациите от 5 дни. Този спад в честотата на извършване на кюретаж след медикаментозен аборт в годините остава необясним за самите автори [197]. Друго проучване съобщава за необходимост от хирургична интервенция в 30,8% от случаите [173].

### **I.3.2. Механични индукционни средства**

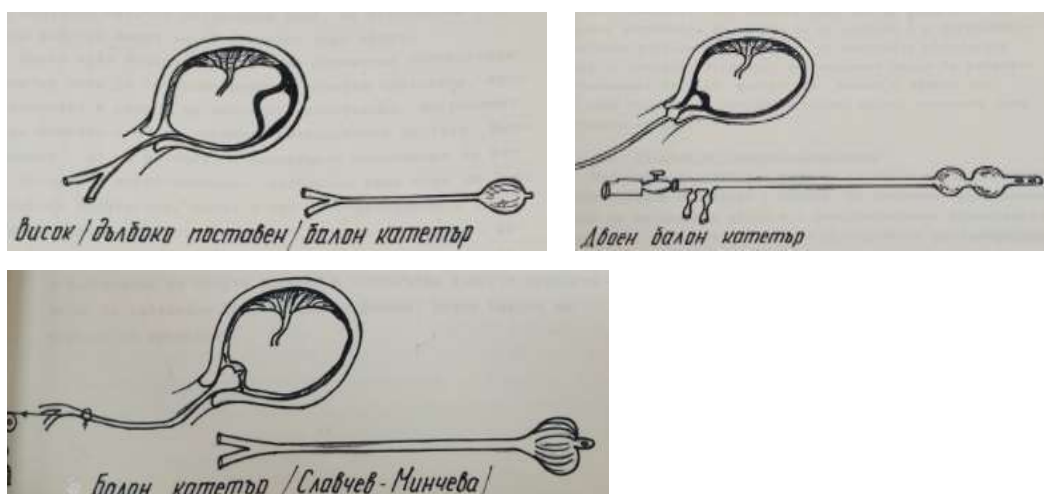
Това са средства, които се въвеждат в цервикалния канал, трансцервикално в долния утеринен сегмент или до фундуса на матката. В тази група влизат бужите, метрейринтерът, балон катетъра, метраноиктерът и ламинариите. Повечето от тези средства имат само историческо значение. Днес се използват ламинарии и балон катетър.

**Бужи.** Прилагането им се свързва с името на *Kraus* и датира от 1855 год. Те са изработени от гума, имат форма и големина на нелатонов катетър, с диаметър 5 – 6 мм. Вкарват се през цервикалния канал, в екстраовуларното пространство, до маточния фундус. Бужът предизвиква локално дразнене и маточни контракции. При установена добра контрактилна дейност, бужът може да се извади или да остане и да бъде

експулсиран заедно с плода. Могат да бъдат въведени едновременно един, два или три бужа. Не се употребяват в съвременното акушерство [8].

**Метрейринтер.** Метрейринтерът представлява каучуков балон с крушовидна форма, предложен е през 1988 год. от *Champertier de Ribes*. Въвежда се след предварително разширение на цервикалния канал с ламинарии или дилататори до 12 - 15 мм. Използва се специален инструмент и се въвежда, по възможност над ОИСС. Раздува се с физиологичен разтвор, около 100 – 300 ml, и се прикача към тежест 300 – 600 gr. Метрейринтерът дразни долния утеринен сегмент, предизвиква контракции и се вклинява в цервикалния канал. Така постепенно го дилатира и след изпадането му, наличното разширение е достатъчно за експулсия или екстракция на плода. Препоръчва се след 20 г.с., тъй като преди това матката няма достатъчна възбудимост. Методът има редица недостатъци. Ефективността му е ниска - 80% и нерядко се налагат повторни процедури. Продължителен е, дори при съпътстваща окситоцинова стимулация, а след изпадането на метрейринтера, не винаги следва спонтанна експулсия на плода, като затова се налагат допълнителни оперативни вмешателства. Не се прилага в съвременното акушерство [8,17].

**Балон катетър.** На практика балон катетърът представлява осъвременен метрейринтер. Съществуват редица видове балон катетри, прилагани за механична индукция на аборт във втори триместър - от създадения по проект на Славчев-Минчева балон катетър, високия метрейринтер - въведен дълбоко в екстраамниалното пространство, „апарата“ на Barnes - с форма на цигулка, до съвременните - *Bakri* балон, двоен балон катетър на *Cook*, използван за едновременна екстраамниална инфузия, и уретралния фолиев балон катетър.



**Фиг. 8.** Видове балон катетри прилагани в миналото (Атанасов [8])

Употребата на фолиев катетър за прекъсване на бременност е описана за първи път от *Krause* през 1833 год. През 1967 год. *Embrey u Mollison* съобщават 94% успеваемост на индукция след приложение на фолиев катетър за подготовка на шийката при 100 жени [48]. В момента, уретралния фолиев катетър е най-широко разпространения балон катетър за механична индукция на аборт във втори триместър. Той се въвежда без или с минимална дилатация на цервикалния канал, над *Orificum Internum Canalis Cervicalis (OICC)*, раздува се с 30 до 80 ml физиологичен разтвор, осигурявайки диаметър на балона около 5 - 6 cm, и се закача на тежест 500 – 1000 gr. Може да се предшества или не от подготовка на маточната шийка с простагландини [15,18].



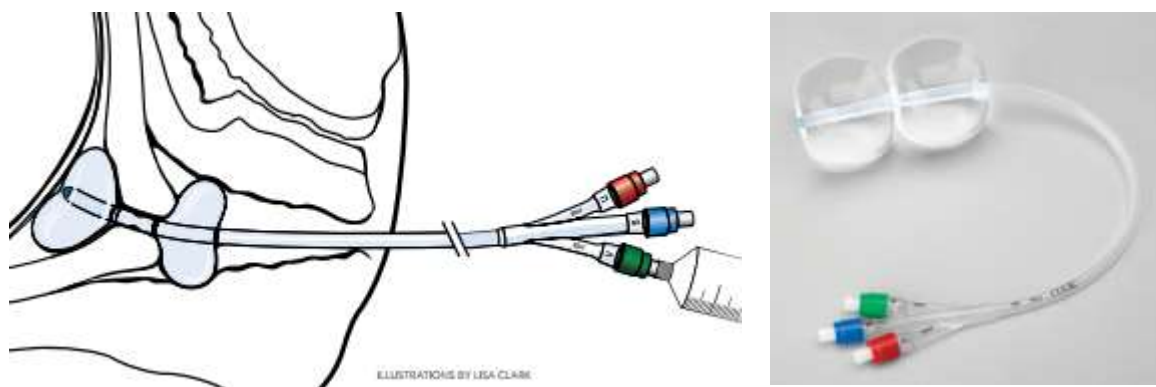
**Фиг.9.** Позиция на балон катетъра и прикачената към него тежест (банка физиологичен разтвор) от инсерцията до експулсията му

Балонът стимулира ендогенната продукция на простагландини и механично дилатира цервикалния канал. Съпътства се от окситоцинова стимулация, непосредствено след аплицирането му или след изпадането. Недостатък на метода е голямата продължителност и респективно дългата персистенция интраутеринно. Това е предпоставка за инфекциозни усложнения. Нерядко, самата инсерция предизвиква известно кървене, което продължава по време на престоя на балон катетъра и, макар минимално, голямата продължителност води до значима обща кръвозагуба. Пациентката е обездвижена в литотомна позиция по време на цялата процедура, която може да продължи с дни. Това обездвижване, заедно с принципно повишения риск от дълбока венозна тромбоза по време на бременност и дехидратацията, поради ограничаване на пероралния прием по време на процедурата, създава неприемливо висок риск от

тромбоемболични усложнения. Дискомфортът за пациентката е значим. След изпадане на балон катетъра, не винаги следва срочна спонтанна експулсия на плода поради недостатъчна дилатация на цервикалния канал. Това не рядко налага неколкократно последователни апликации.

Безспорно предимство на този метод е възможността за изцяло механична индукция, когато приложението на медикаменти е нежелателно, както и високата му рентабилност и достъпност [48]. В съвременното акушерство, случаите, в които тези плюсове надхвърлят гореизброените недостатъци, са много малко [12,30]. Според някои съвременни български автори поставянето на балон катетър за дилатация на цервикалния канал е травматична, болезнена и продължителна процедура, която носи реални рискове и няма място в съвременната практика [4,31].

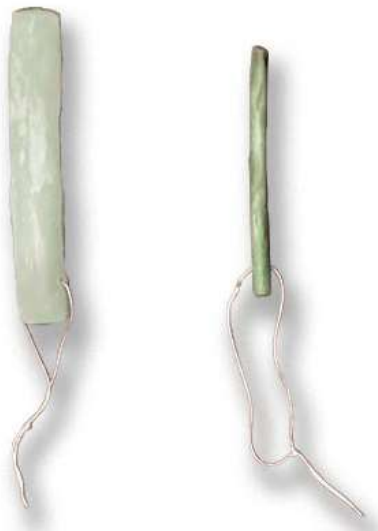
Съвременен двоен балон е този на Cook. Първично индициран за индукция на раждане, проучвания съобщават за успешното му използване за индуциране на аборт във втори триместър [212,230].



**Фиг.10.** Двоен балон катетър на Cook  
[https://www.cookmedical.com/data/resources/productReferences/RH-DM-CRBS-EN-201408\\_M3.pdf?905860](https://www.cookmedical.com/data/resources/productReferences/RH-DM-CRBS-EN-201408_M3.pdf?905860) [133]

**Осмотични цервикални дилататори.** Осмотичните дилататори представляват хигроскопични (естествени или синтетични) средства. Те се въвеждат в цервикалния канал с цел дилатация. След въвеждане се раздуват, като увеличавайки обема си, от една страна оказват налягане и разширяват цервикалния канал, а от друга стимулират ендогенната продукция на простагландини. Прилагат се преди хирургично прекъсване, както и в рамките на медикаментозните методи, в комбинация с простагландини, [127,172,188] окситоцин или други индукционни средства – урея [110], хипертоничен солеви разтвор.

Естествените цервикални дилататори (ламинарии) се произвеждат от компресирани стъбла на водорасли – *Laminaria japonica digitata*. Те са продълговати и имат цилиндрична форма. Диаметърът им варира от 2 до 10 мм, а дължината между 60 и 85 мм. Въведени в цервикалния канал, те абсорбират водното съдържимо и увеличават диаметъра си 3 - 4 пъти. За постигане на максимално набъбване, на ламинариите са необходими 12 до 24 часа.



**Фиг.11.** Естествен осмотичен дилататор - *Laminaria japonica*  
<http://gynexcorporation.com/laminaria3mm.aspx>  
 [134]



**Фиг.12.** Синтетичен осмотичен дилататор  
<http://www.sorevan.com/pro-5-1.html#>  
 [135]

Синтетичните цервикални дилататори - Dilapan-S, са направени от полиакрилатен хидрогел (aquasgyl). Налични са в три размера 3 x 55 мм, 4 x 55 мм, 4 x 65 мм. Dilapan-S бързо и равномерно разширява диаметъра си, по цялата дължина на дилататора, и в по-голяма степен от колко естествените ламинарии. Според производителя, за 4 - 6 часа, 3-милиметровия дилататор разширява диаметъра си до 8,3 - 10 мм, а 4-милиметровия - до 10 - 12,5 мм. Набъбването продължава в рамките на 24 часа, но в големия си процент, то се осъществява в първите 4 - 6 часа. На практика, това означава, че могат да бъдат поставени по-малко на брой дилататори, за по-кратко време. И двата вида осмотични цервикални дилататори са доказано безопасни и ефективни. Могат да се използват и в комбинация. Аплицират се еднократно или серийно – в рамките на няколко дни, за постепенна дилатация. Конкретната схема зависи от гестационния срок, предпочитанията и опита на специалиста. Като правило, броят осмотични дилататори и времето им за престой в цервикалния канала се увеличават с

увеличаване на гестационната възраст. Известен недостатък на осмотичните дилататори е неравномерното набъбване и при ригиден *OISS* е възможно раздуване във форма на пясъчен часовник, което може да затрудни екстракцията им [166].

Осмотичните дилататори, сравнени с простагландините, осигуряват по-голямо разширение преди дилатация и евакуация. При медикаментозно прекъсване, няма общоприето становище по отношение добавянето на цервикални дилататори към режима. Някои автори установяват намаляване на общото време на болничния престой при приложението им заедно с мифепристон и мизопростол [172], макар че, постигнатото от тях време за експулсия е по-дълго от това на други автори, приложили само мифепристон и мизопростол.

### **I.3.3. Хирургични методи**

Вакуум аспирацията, дилатацията и евакуацията, хистеротомията и хистеректомията са хирургични методи за прекъсване на бременност във втори триместър.

**Вакуум аспирация.** Конвенционална вакуум аспирация на маточното съдържимо може да се извърши до 15 г.с., при достатъчен опит с метода. Включва два основни момента - дилатация на цервикалния канал и евакуация на маточното съдържимо. Дилатацията може да се извърши с ламинарии, с фармакологични средства (простагландини и антипрогестерон) или механично - с дилататори, непосредствено преди евакуацията. Предоперативна дилатация е препоръчителна за редуциране на усложненията. Подготовка на маточната шийка преди хирургичен аборт се препоръчва за бременности над 9 г.с. при първескини, за всички бременни над 10 г.с. и за всички жени под 18 годишна възраст (СЗО, RCOG) [152,200,203]. Евакуацията на маточното съдържимо става с вакуум канюла и се подпомага със специализирани инструменти - абортцанг или други абортни щипци.

Едно проучване върху 127 пациентки, бременни в 13 - 14 г.с. и прекъснати чрез вакуум аспирация след подготовка на шийката с простагландини, съобщава за липса на случаи на лацерация на шийката, перфорация и повторно абразио. Средната кръвозагуба е била 49 ml, като само 6 пациентки са имали кръвозагуба над 100 ml; при две пациентки (1,6%) е установен постабортен ендометрит [112].

**Дилатация и евакуация (Д&Е).** Дилатацията и евакуацията е рутинен метод за прекъсване на бременност след 13 г.с. в много държави по света, към момента. За някои,

като САЩ и Великобритания, това е основен метод за прекъсване на бременност във втори триместър. В други, като Канада, Куба, Скандинавските държави и повечето Европейски държави, дилатация и евакуация почти не се извършва. За САЩ например, Center for Disease Control and Prevention (CDC, Център за Превенция и Контрол на Заболяванията) дава следните данни - около 12% от извършваните годишно аборти са след 13 г.с., или повече от 140 000 аборта във втори триместър, и 96 % от тях са извършени чрез дилатация и евакуация (CDC, 2005 год.) [102,216]. Този дял е бил едва 31% през 1974 год. Това е факт, ясно демонстриращ ефективността на метода към момента. Липсата на достатъчно обучени специалисти се явява основната пречка за повсеместно предлагане и извършване на процедурата.

В исторически план, хирургични методи за прекъсване на напреднала бременност са се прилагали от дълбока древност. Те, обаче, се свързвали със сериозни усложнения и се приемали за високорискови, което важи за всички оперативни интервенции в далечното минало. Това се променя драстично през 70-те години на миналия век, когато съвместната програма за изучаване на аборта в САЩ изненадващо съобщава, че хирургичните техники в ранния втори триместър са по-безопасни от широко прилаганите индукционни методи. До тогава се е смятало, че конвенционална вакуум аспирация може да се прилага до 12 г.с., а след този срок, възможностите били хистеротомия или отлагане на аборта до 16 г.с., когато могат да се извършват инстилационни индукционни методи за прекъсване на бременност. Фундаментална промяна в тези разбирания настъпва с откриването на средства и техники за адекватна дилатация на шийката и трансцервикална евакуация на маточното съдържимо във втори триместър. Навлизането на ламинариите в практиката позволява плавна, атравматична дилатация на цервикалния канал. През 1976 год., на годишната среща на Асоциацията по семейно планиране в САЩ за първи път се говори за серийно прилагане на ламинарии за дилатация на шийката преди хирургичен аборт във втори триместър [128]. Същевременно, към този момент в Япония, преработени водорасли (*Laminaria japonica s. digitata*) се използват за родоразрешение на компрометирани бременности вече повече от един век.

Постигането на адекватна дилатация на цервикалния канал дава възможност за употреба на по-големи инструменти за евакуация на плацентарни и фетални части, които улесняват манипулацията и скъсяват оперативното време. Най-често използваните съвременни инструменти за дилатация и евакуация носят имената на смятаните за пионери на метода английски лекари *Sopher* и *Bierer*. [187]



**Фиг. 13.** Овални абортни щипци на Софер (*Sopher ovum forceps*)



**Фиг. 14.** Овални абортни щипци на Биерер (*Bierer ovum forceps*)  
<http://novosurgical.com/> [132]

Опит с едноетапното хирургично прекъсване във втори триместър съобщава проф. Атанасов в неговата дисертация от 1974 год. – „Комплексни клиничко-експериментални проучвания на оперативните методи за прекъсване на ранна бременност, с оглед профилактика на усложненията“, глава 5 – „Разширяване приложението на аспирационния метод при прекъсване на бременност след XII г.с.“ Първото съобщение за приложението на комбиниран метод - аспирационен метод, абортни щипци и интравенозна метергинова профилактика, върху 90 случая в 13 - 18 г.с. е публикуван от негов колектив 1965 год. Във втората си дисертация от 1985 год., проф. Атанасов описва 504 случая на едноетапно прекъсване между 12-та и 18-та г.с., без каквито и да било оперативни компликации, и при които не е имал нито един случаи на абнормна кръвозагуба, наложила кръвопреливане или тампонада. Той описва метода като алтернатива с големи предимства за пациента [8,9].

Д&Е днес е доказала високо ниво на ефективност и безопасност през целия втори триместър. Процедурата изисква обикновено по-малко от 30 минути, и се извършва планоно. Това е огромно предимство, както за пациента, така и за лекаря, на фона на индукционните методи, при които експулсията не може да бъде предвидена във времето. Дилатацията и евакуацията е решение в случаи на неуспех на индукционните методи или когато, поради една или друга причина (обилно кървене, инфекциозни усложнения, компликации на бременността, индикации от общо-медицински характер), се налага незабавно прекъсване на бременността.

Процедурата протича в два етапа - дилатация на шийката и евакуация на маточното съдържимо. За дилатация на шийката обикновено се използват осмотични дилататори, чийто брой, вид и време за престой зависят от гестационния срок и предпочитанията на оператора. За целта могат да се прилагат и фармакологични средства - най-често мизопропростол и мифепристон [147]. С напредване на гестационния срок, обичайно след 16 г.с., се препоръчва престой на дилататорите през нощта поради необходимостта от по-голямо разширение. Такова може да бъде постигнато и чрез серийно приложение на дилататори, в рамките на няколко дни преди евакуацията. С напредване на срока се използва едновременно приложение на осмотични дилататори и мизопропростол, за постигане на оптимален ефект. Необходимото минимално разширение зависи от гестационния срок и от уменията на оператора, но като правило голямото разширение улеснява евакуацията и намалява риска от травма на шийката. Обикновено между двата етапа на процедурата пациентката е на свободен режим. Първи етап е поставянето на осмотичните дилататори. Те остават в цервикалния канал до следващия ден, когато се извършва втория етап. Евакуацията започва с премахване на дилататорите, оценка на разширението и допълнителна механична дилатация, ако това е необходимо. Следва руптура на околоплодните мембрани, аспирация на околоплодните води с вакуум канюла и екстракция на плода и плацентата с помощта на специални щипци, препоръчително под ултразвуков контрол. Манипулацията приключва с вакуум аспирация на маточната кухина с 12 мм вакуум канюла. Процедурата се извършва с общо (краткотрайна венозна анестезия) или локално обезболяване (парацервикален блок и седация).

Честотата на сериозните усложнения при Д&Е възлиза на 1% [108]. Смъртността е ниска и зависи от гестационния срок, като се увеличава с нарастването му. Рискът от лацерация на шийката е между 0,1 и 1%, като той нараства с увеличаване на гестационната възраст, неопитността на оператора, при първесицини и жени в млада възраст. Перфорация на матката възниква в 0,2 - 0,5% от случаите. Извършване на процедурата под непрекъснат ултразвуков контрол намалява значимо този риск [82]. При установена такава обикновено се налага лапаротомия и възстановяване на дефекта. Използването на осмотични дилататори намалява риска както от травма на шийката, така и от перфорация. Средната кръвозагуба при Д&Е е между 100 и 400 ml. За абнормно се приеме кръвене над 500 ml и то се среща в 0,9% от случаите. Необходимостта от хемотрасфузия варира между 0,09 и 0,6%. Причини за кръвене могат да бъдат травма на шийката или матката, непълна евакуация, атония, евакуиране на абнормно прикрепена

плацента или коагулопатия. От тях най-честа е суб/атонията. Обичайно тя се преодолява с масаж на матката или утеротоници - окситоцин, метергин или мизопростол. За контрол на кървенето успешно се прилага и балонна тампонада с фолиев катетър, с балон раздут с 30 ml физиологичен разтвор и поставен в долния утеринен сегмент. Резидуа, налагаща повторна хирургична интервенция (ре-аспирация) се диагностицира в 0,05 - 1% при Д&Е. Клиничната проява е продължително или обилно кървене и болка. Ултразвуковият преглед е неразделна част от диагностичния процес, но сам по себе си не е достатъчен индикатор поради голямата вариация в нормата за вида на маточната кухина след аборт. Използвана като самостоятелен диагностичен показател, ултразвуковата находка може да доведе до много ненужни интервенции. Водещ фактор при поставянето на диагнозата „резидуа” е клиничната картина. При наличие на резидуа, приложението на мизопростол е алтернатива на хирургичната интервенция [166].

Рутинната антибиотична профилактика е препоръчителна. Известно е, че въвеждането на антибиотична профилактика след хирургичен аборт в първи триместър е довела до понижаване честота на инфекции на горния генитален тракт с около 40% [205]. Много вероятно е ползата да бъде сходна във втори триместър, въпреки че липсват проучвания. Липсва и консенсус по отношението на дозата и продължителността на такъв профилактичен антибиотичен курс във втори триместър, но средство на избор са нитроимидазолите (метронидазол) и тертрациклините (доксациклин) [36].

Някои клиницисти се опасяват, че артефициалната дилатация на цервикалния канал, до необходимото за извършване на дилатация и евакуация, уврежда маточната шийка и води до цервикална недостатъчност при следващи бременности. Проучвания по този въпрос не откриват връзка между Д&Е, предшествана от подготовка на шийката с осмотични дилататори, и усложнения при последваща бременност [138]. В едно проучване *Kalish et al* проследяват ретроспективно 600 пациентки, прекъснати чрез Д&Е в срок 14 - 24 г.с., и установяват честота на преждевременното раждане при последваща бременност по-ниска от тази на общата популация – 6,5% срещу 12,5% [119,126,142,166]. Проучване от 2013 год. на колектив от Кеймбридж разглежда връзката между терапевтичен аборт и преждевременно раждане в Шотландия за периода 1980 - 2008 год. Те установяват значима корелация между анамнезата за прекаран аборт при нераждали жени и последващо първо преждевременно раждане, като тя е най-силна за периода 1980 - 1983 год. и постепенно отслабва до пълна загуба на такава корелация след 2000 год. След 2000 год. абортът не представлява рисков фактор за преждевременно раждане. Авторите отдават тази находка на въвеждането и преобладаването на медикаментозния

аборт в страната и провеждането на подготовка на маточната шийка преди хирургичен аборт. Те приемат наличието на причинно следствена връзка между хирургичен аборт без подготовка на маточната шийка и риск от последващо преждевременно раждане. Така съвременната хирургична техника, със задължителна подготовка на маточната шийка, не се асоциира с такъв риск [185]. Друг шотландски колектив през 2014 год. прави сходни заключения. Разглеждат жените, прекъснали първата си бременност и имали последваща бременност за периода 1986 - 2010 год. Те не откриват статистически значима връзка между прекъсната първа бременност и последващо преждевременно раждане. Методът, използван за прекъсване на бременността – хирургичен или медикаментозен не оказва влияние върху описания риск; гестационен срок след 13 г.с. не се свързва с по-висок риск от преждевременно раждане, в сравнение със срок преди 13 г.с. [242]. Известно е, че реализирана травма на маточната шийка, в това число и предходни хирургични интервенции, се свързва с риск от преждевременно раждане. Поради тази причина съвременните препоръки за Д&Е включват плавна и постепенна дилатация на маточната шийка. Мета анализ, публикуван през 2015 год. в американското списание по акушерство и гинекология разглежда връзката между предходна евакуация на маточното съдържимо поради индуциран или спонтанен аборт и риска от преждевременно раждане. Обхващат 36 проучвания или общо 1 047 683 жени. Заклучват, че предходна хирургична евакуация на маточното съдържимо е независим рисков фактор за преждевременно раждане и съветват стремеж към по-безопасни хирургични техники и медикаментозни методи [202]. Проучването има известни недостатъци - включва жени със спонтанен аборт, причините за който могат да персистерат и често са рисков фактор и за преждевременно раждане сами по себе си; хирургичните интервенции, за разлика от медикаментозните процедури, са силно зависими от уменията на оператора и възприетите техники. Следователно мета анализи на множество проучвания, включващи различни хирургични техники би следвало да се тълкуват с повишено внимание. Освен това, цитираното проучване не е концентрирано върху втори триместър. По отношение на дилатацията и кюретажът в първи триместър, предполагаема връзка с риск от преждевременно раждане е изказана отдавна. Такава е потвърдена и в мета анализ от 2016 год. [155]. Факт е, освен това, че преждевременното раждане е многофакторно събитие. Безспорно, стремеж към по-безопасни хирургични техники е желателен и извършването на хирургичен аборт във втори триместър се препоръчва само при наличие на обучен специалист с достатъчен опит [200]. Самата

процедура е претърпяла редица промени и е усъвършенствана многократно в последните десетилетия, за да достигне съвременното ѝ високо ниво на безопасност.

**Хистеротомия.** Като метод за прекъсване на бременност във втори триместър, към хистеротомия следва да се прибегва само при пълна липса на друга алтернатива. Практически, такива са случаите на невъзможен трансцервикален достъп, например при наличие на голям цервикален тумор, израждащ се миомен възел или такъв с истмикоцервикална локализация, при цервикална стеноза [166].

При абдоминален достъп операцията е идентична с цезаровото сечение в по-късни срокове и се нарича *Sectio parva*.

Хистеротомия с вагинален достъп е вагиналната хистеротомия по Дюрсен (малко влагалищно цезарово сечение по Дюрсен). Състои се в екстракция на плода чрез надлъжен или напречен разрез на шийката, с вагинален достъп. Съобщения за този метод датират от 70-те години на миналия век. Известно предимство е възможността за пълно избягване на шийката (при разрез над ОИСС), и едновременно извършване на тубарна стерилизация при необходимост [16,207]. Техниката има само историческо значение.

Описан е един случай на приложение на лапароскопска хистеротомия при неуспешен опит за прекъсване на бременност. Публикацията е от 2015 год., на колектив от Белгия. Касае се за 39 годишна пациентка, с втора настояща бременност, едно предходно раждане, в 18 г.с. След неуспешен опит за медикаментозна и механична индукция с мизопропростол, сулпростон, окситоцин, фолиев балон катетър и Бакри балон, в продължение на 7 дни, се взема решение за лапароскопска хистеротомия. Плодът и плацентата са екстрахирани посредством ендобег през разширената до 2,5 cm умбиликална инцизия. Използвано е стандартно лапароскопско оборудване [46].

**Хистеректомия.** Хистеректомия за целите на прекъсване на бременност би следвало да се извършва само в случаите на живота застрашаващи ситуации на неовладимо кървене от матката, при атония, руптура или лацерация. Като планова интервенция, тя може да влезе в съображение само при крайно необичайни обстоятелства (напр. напреднал рак на маточната шийка, на фона на бременност във втори триместър) [166].

#### **I. 4. Фетоцид**

При медикаментозен аборт след 21 г.с. съществува реален риск да бъде експулсиран жив плод. В рамките на прекъсване на бременност по медицински показания, това е недопустимо. Този проблем е особено значим в случаите, когато според

местното законодателство, живият плод трябва да бъде ресусцитиран, независимо от причината за прекъсване на бременността, дългосрочната прогноза и/или желанието на родителите [5], каквато е ситуацията и у нас. Раждането на жив плод в хода на аборт е сериозна емоционална травма, както за родителите, така и за медицинския персонал. За предотвратяване на този риск, се препоръчва извършване на фетоцид след 21+6 г.с (RCOG) [92,200]. Според СЗО, фетоцид е препоръчителен при медикаментозен аборт още след 20 г.с.

За извършване на фетоцид се използват склерозиращи средства (инжектиране на етанол интрахепатално или в пъпната връв), хипертоничен разтвор на натриев хлорид, хипертоничен разтвор на урея, калциев глюконат, 1% разтвор на лидокаин, калиев хлорид, дигоксин [184,186,208]. Повечето от изброените средства имат вече само историческо значение. Към момента, най-често използваните агенти за фетоцид са калиев хлорид (интракардиално) и дигоксин (интрафетално, интраторакално или интраамниално). Във Великобритания, RCOG препоръчва интракардиално приложение на 2 - 3 ml 15%, 2 mmol/ml KCl – в една от камерите [199]. Асистолия настъпва в рамките на 30 - 60 секунди. KCl нарушава баланса между интра- и екстрацелуларните калиеви йони, намалява провеждането на акционен потенциал в кардиомиоцитите и води до брадикардия и в последствие асистолия [92].

Дигоксинът инхибира калиево-натриевата АТФ-аза, която контролира концентрациите на натрий и калций, като така увеличава сърдечната контрактилност и в последствие води до AV блок. Успеваемостта зависи от дозата и начина на приложение. Интрафеталното приложение на 1 mg Digoxin има на практика 100% успеваемост, но изисква специализирани умения. Интраамниалното приложение на 0,5 mg Digoxin е технически по-лесно изпълнимо и има едва 8,3% неуспех [176]. За тази цел може безопасно да бъде използван и трансвагинален достъп, през преден влагалищен свод [104,228].

Извършването на фетоцид скъсява времето за експулсия при медикаментозен аборт, намалява необходимата доза простагландин и редуцира кръвозагубата след експулсия [99,201]. При хирургично прекъсване, според повечето автори, извършването на фетоцид преди процедурата скъсява оперативното време и намалява риска от усложнения за жената като размекчава феталните тъкани [119]. Липсва единомислие дали и след кой срок трябва да се извършва. Обичайно се прилага след 18 г.с. [166,186].

Фетоцид се извършва в хода на дилатация и евакуация и за предотвратяване на експулсия на жив плод в интервала между инсерцията на ламинариите и евакуацията.

### **I.5. Състояние на проблема у нас**

Прекъсването на бременност във втори триместър в България, представлява клинично предизвикателство. Масово се прилагат медикаментозни индукционни методи и механични индукционни средства. На практика, това означава балон катетър с окситоцинова стимулация, по преценка на извършващия манипулацията, и разнообразни простагландинови препарати, според наличността им. По отношение на балон катетъра, с оглед на световните тенденции и протоколи, той не може да бъде класифициран като препоръчителен рутинен метод. Резултатите на метода са подчертано непостоянни – при някои жени той е много ефективен, при други се налага поставяне на няколко балона в рамките на поредни дни с продължителна липса на ефект. Тези различия не подлежат на клинично обяснение и настъпват при клинично сходни обстоятелства. Простагландиновите препарати се характеризират с висока ефективност, във всеки срок на бременността, когато те се прилагат в рамките на утвърден клиничен протокол. Липсата на мизопропрост в България, в продължение на дълги години, доведе до множество опити за приложение на други, налични към дадения момент простагландини [3]. Такива са динопростон - под формата на таблетки или гел (предназначен за подготовка на шийката и индукция на раждане) и карбопрост (за постпартално кървене и аборт във втори триместър). Тези медикаменти, макар и много ефективни за основните си индикации, се оказват несъвършени за индуциране на аборт във втори триместър – първия поради много ниска доза на наличните на българския пазар форми; втория – поради изразени странични ефекти и непосилна цена. Същевременно липсват достатъчно обучени специалисти, които да извършват хирургично прекъсване. То се явява резервен метод, при пълна липса на друга алтернатива и/или наличие на спешност. В тези условия, на фона на липса на достатъчен брой случаи годишно за поддържане на квалификацията, дори за обучените специалисти манипулацията е силно нежелана. Все пак, дилатация и евакуация се извършва, тъй като се явява по-щадяща за пациентката от хистеротомия във втори триместър [14].

На фона на така описаната ситуация, регистрацията на мизопропрост и мифепристон дава възможност за коренна промяна в прилаганите методи. Въпреки липсата на възприет протокол на приложение и големите вариации в дози и режими,

приложението на мизопропростол показва успеваемост по-висока от всички налични до този момент средства [19].

Възможността за комбинирано приложение на мифепристон и мизопропростол се приема първоначално резервирано и се налага относително трудно като метод [7]. Основни пречки се явяват цената и необходимостта от интервал между двата медикамента, а безспорно и липсата на регионален опит. С работата в рамките на настоящия дисертационен труд ясно се демонстрира високата ефективност на комбинирания режим.

По време на проучването настъпиха някои значими позитивни промени във възприетите практики. Отчита се навлизането на комбинирания режим мифепристон-мизопропростол за медикаментозен аборт като предпочитан метод за прекъсване на бременност във втори триместър. Отбелязва се и тенденцията към отпадане на методи, изискващи ненужна инвазивност и свързани със значими рискове.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се направи сравнителен анализ на използваните в клиничната практика методи за прекъсване на бременност във втори триместър и да се оптимизира манипулацията чрез въвеждане на съвременни методи.

За целта са поставени следните **задачи**:

1. Да се анализират честотата и причините за прекъсване на бременност във втори триместър.
2. Да се проучат използваните в клиничната практика методи като се проследят следните показатели: успеваемост, времетраене, кръвозагуба, странични ефекти - гадене, повръщане, фебрилитет и усложнения.
3. Да се установи влиянието на репродуктивната анамнеза върху протичането на манипулацията.
4. Да се установи влиянието на обезболяването върху протичането на манипулацията.
5. Да се установят фактори, влияещи върху времетраенето, успеваемостта и кръвозагубата на методите.
6. Да се изработи алгоритъм за избор на оптимален метод за прекъсване на бременност във втори триместър.
7. Да се изготви примерен протокол за провеждане на медикаментозно прекъсване във втори триместър и компютърно приложение за изчисляване на режима на аплициране на медикаментите.

### **III. МАТЕРИАЛИ, МЕТОДИ, СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА**

#### **III.1 Клиничен материал**

Проучването е проведено в СБАЛАГ „Майчин дом“, ЕАД, гр. София, в периода 01.01.2010 - 31.05.2015 год. То има проспективен и ретроспективен характер. Проучени са бременности във втори триместър, прекъснати в болницата за цитирания период (541 случая). В проучването са включени 315 пациентки, отговарящи на следните критерии: бременност в 13 до 22 г.с.; наличие на основание за прекъсване за бременността - решение на КПБМП, решение на ЛКК, Foetus mortus или ППРОМ; неблагоприятен цервикален статус (запазена по дължина маточна шийка с твърдо-еластична консистенция и липса на разширение на цервикалния канал); липса на маточни контракции при стартиране на процедурата. Гестационната възраст е определена по анамнестични данни и чрез ултразвукова биометрия.

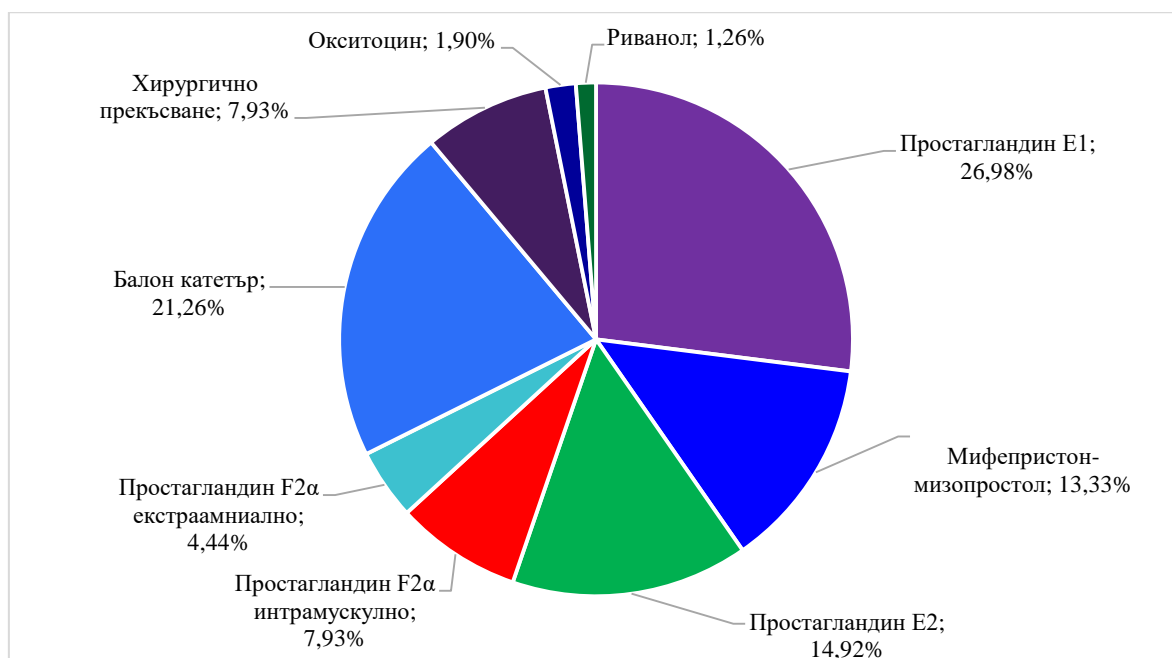
Изключени са пациентките, които не отговарят на изброените критерии за включване в проучването, не желаят да приемат предложените медикаменти, както и такива, при които по технически и/или логистични причини не е било възможно проследяване от хоспитализацията до експулсията и дехоспитализацията, и приложение на съответния за метода протокол.

Разгледани са общо 541 случая - 315 проспективно и 226 ретроспективно. Ретроспективно е анализирана честотата на прекъсване на бременност във втори триместър в болницата за периода 01.01.2010 - 31.12.2014 год. и индикациите за извършване на манипулацията. За целта е използвана документацията на трите клиники по патология на бременността на СБАЛАГ „Майчин дом“ и архива на Комисията по прекъсване на бременност по медицински индикации към болницата.

За постигане на поставените задачи пациентките са разделени в групи, според приложения метод за прекъсване на бременността. Използвани са методи, налични за клиничната практика към съответния момент. Преди включване в конкретна група, на пациентката са обяснени всички възможни алтернативи, дадени са обстойни обяснения, както и информирано съгласие за процедурата и метода. Решение за конкретния метод на прекъсване е вземано след клинично обсъждане, в съображение с предпочитанието на жената, когато това е било възможно.

Включените 315 пациентки са разделени в следните групи според метода, с който бременността е прекъсната:

- При 85 пациентки е приложен **простагландин E1 - мизопроствол**
- При 42 пациентки е приложен **антипрогестерон - мифепристон и простагландин E1 - мизопроствол**
- При 47 пациентки е приложен **простагландин E2**
- При 39 пациентки е приложен **простагландин F2alpha (carboprost)**, от тях:
  - При 25 приложението е интрамускулно
  - При 14 приложението е под формата на интраутеринна екстраамниална инфузия чрез балон катетър
- При 67 пациентки е приложен трансцервикален интраутеринен **балон катетър на тежест**
- При 25 пациентки бременността е прекъсната **хирургично** чрез дилатация и евакуация
- При 6 пациентки е приложена самостоятелна инфузия на **окситоцин**
- При 4 пациентки е приложен разтвор на **Ethacridine lactate (Риванол)** екстраамниално интраутеринно



**Фиг. 15.** Процентно разпределение на пациентките според приложения метод за прекъсване на бременността

При някои пациентки е приложен повече от един абортифацент (средство за индукция на аборт)/метод. В тези случаи, пациентките са групирани според метода, приключил бременността. Те са класифицирани като неуспешни по отношение на първично избрания метод. Така за всеки метод сме разгледали случаите, които успешно са прекъснати с дадения метод, случаите, неуспешни за метода и общия брой случаи, при които абортифацентът е приложен.

При всички пациентки са събрани анамнестични данни по отношение на следните показатели: *възраст; обща анамнеза; репродуктивна анамнеза* – предходно нормално раждане, предходно цезарово сечение, анамнеза за аборт в първи триместър (по желание, по медицински индикации или за приключване на спонтанен аборт); *гестационен срок*; и са проследени следните показатели по отношение на манипулацията по прекъсване на бременността: *време* (за експулсия/евакуация); *кръвозагуба; нежелани реакции: фебрилитет* - за сигнификантно е прието повишаване на телесната температура над 38°C при аксиларно измерване, *гадене и повръщане, разстройство; усложнения; болка след експулсията* - има се предвид болка в областта на малкия таз след приключване на манипулацията; *обезболяване; последващи оперативни интервенции* - ре-абрацио.

## **III.2. Методи на изследване и методология на проучването**

### **III.2.1. Методи на изследване**

#### **III.2.1.1. Информационни и анкетни методи**

##### **Информационни методи**

Снета е детайлна акушерска, минала и фамилна анамнеза. Събрана е информация относно възраст, репродуктивна анамнеза - предходни бременности, раждания, аборти – индуцирани (по желание или по медицински индикации) или спонтанни, характеристики на менструалния цикъл, контрацептивни методи; наличие на общи заболявания, оперативни интервенции - от гинекологичен и общ характер, унаследими заболявания в семейството. По отношение на настоящата бременност - ПРМ (последна редовна менструация), протичане до момента, причина за прекъсване на бременността и момент на установяването ѝ, наличие на подкрепа - семейна/социална (семеино положение, отношение към бременността, отношение към прекъсването ѝ, социално-битови условия).

## **Анкетни методи**

За оценка на удовлетвореността от процедурата и на изпитаната болка е използвана анкетна карта. За оценка на болката е приложена цифрова система за оценка от 0 до 10, където 0 е липса на болка, а 10 е най-силната някога изпитвана болка. Анкетата е попълнена от пациентките, прекъснати с метода мифепристон-мизопростол. Зададени са следните въпроси:

- Как бихте оценили болката по време на процедурата по скалата от 0 до 10, където 0 е липса на болка, а 10 е непоносима болка?
- Бихте ли използвали този метод за прекъсване на бременност отново, ако повторно Ви се налага прекъсване в този срок?

Като част от дългосрочното проследяване на тези пациентки, в рамките на три до десет месеца след процедурата, бяха зададени също следните въпроси:

- Колко време след процедурата получихте менструация?
- Имаше ли някаква промяна в менструалния Ви цикъл по отношение на продължителност, количество, болезненост и регулярност?
- Желаете ли следваща бременност? Ако „да” - правите ли опити и от кога, ако „не” - използвате ли някаква форма на контрацепция?
- Имате ли някакви общи оплаквания?
- Усещате ли емоционална лабилност, тъга или депресивни чувства във връзка със загубата на бременността? Смятате ли, че имате нужда да поговорите за това със специалист?

### **III.2.1.2. Клинични методи**

#### **Гинекологичен преглед**

При всички пациентки е проведен първичен гинекологичен преглед преди начало на процедурата. При липса на спонтанни маточни контракции, независимо от индикацията, в този срок обикновено статуса е нихилозен - сакрализирана, запазена маточна шийка, твърдо-еластична консистенция, липса на разширение. Индикации за изключване от проучването са наличие на разширение („приляга върха на пръста“ не е приемано за разширение на маточната шийка), промяна в консистенцията и/или скъсяване на маточната шийка. Периодично в хода на прекъсването са извършвани вагинални прегледи, според клиничното състояние и за установяване на осъществена

експулсия (плод във влагалището). Прегледът в случая няма за цел преценка на прогреса на прекъсването, защото няма корелация между резидуалната дължина на маточната шийка, установена чрез дигитално изследване или чрез ултразвуков преглед, и оставащото време до експулсия на плода или успеваемостта на процедурата [86]. В хода на медикаментозно прекъсване на бременност във втори триместър скъсяването на маточната шийка, както и разширяването на цервикалния канал, нямат линеен темп на нарастване.

### **Лабораторни изследвания**

При всички жени са изследвани ПКК, хемостаза, кръвна група, резус фактор и урина.

### **Витални показатели**

В хода на прекъсването, рутинно са проследявани кръвно налягане, пулс, температура, съобразно възприетия протокол за проследяване на пациентки, прекъсващи второ тримесечна бременност в болницата.

### **Ултразвуково изследване**

Ултразвуково изследване е извършвано с цел определяне на виталност на плода, гестационен срок, локализация на плацентата и количество на околоплодна течност. В рамките на проучването не е поставян фокус върху конкретните фетални малформации, тяхното потвърждаване и изследване. Пациентките са включвани в проучването с вече изяснена диагноза и установено терапевтично поведение (взето решение за прекъсване на бременността).

Ултразвуково изследване на дължината на маточната шийка е провеждано при някои пациентки, но то не е било цел на прегледа. Както упоменахме в предходната точка, преиндукционната дължина на маточната шийка не се приема за прогностичен фактор по отношение на аборта във втори триместър [86].

Ултразвуково изследване е провеждано преди дехоспитализация и при възникнала клинична необходимост в хода на прекъсването или след него.

### **III.2.2. Методология на проучването**

След взето решение за прекъсване на бременността, пациентката провежда преданестезиологична консултация, лабораторни изследвания, гинекологичен преглед и

ултразвуков преглед. При липса на контраиндикации се пристъпва към обсъждане на процедурата. След щателно разясняване и подписване на информирано съгласие се стартира избрания метод.

В дисертационния труд са включени следните методи за прекъсване на бременност във втори триместър:

### **1. Приложение на простагландин E1 - мизопроустол**

Използвани са дози от 400 µg простагландин E1 - мизопроустол, приложени вагинално, в заден влагалищен свод, на всеки 4 часа до експулсия. Таблетите се прилагат сухи или след намокряне с вода (няма доказана статистически значима разлика в ефекта [181]). След аплициране на таблетите жената остава в легнало положение за 30 мин. Следваща доза се поставя след четири часа. Последователни апликации следват до експулсия на плода. От началото на простагландиново приложение пациентката не приема нищо през устата. Провежда се интравенозна хидратация. Следят се виталните показатели - кръвно налягане, пулс и температура. При нужда се прилагат антипиретици, антиеметици и обезболяващи.

При интактен околоплоден мехур, с достигане на необходимото разширение, при ограничаване на излишни мануални вмешателства, експулсията на плода и околоплодните мембрани обикновено става *in toto*. Не се извършва артефициално отваряне на околоплодния мехур. При нарушена цялост на околоплодните мембрани, първо се експулсира плода, последван от плацентата. В тези случаи пъпната връв се прекъсва и се изчаква спонтанна експулсия на плацентата.

### **2. Приложение на антипрогестерон- мифепристон и простагландин E1- мизопроустол**

Приложението на мифепристон предшества приложението на мизопроустол. Мифепристон се приема перорално, в доза 200 mg. Не е необходимо да е на гладно. След приема е възможно да се появи гадене и повръщане. При повръщане в рамките на 90 минути, е наложително приемане на още една доза. Приложението на простагландина започва 36 - 48 часа след приема на антипрогестерона. Мизопроустол се прилага вагинално, в доза от 400 µg, на три часови интервали. Прилагат се до пет последователни апликации. Действието на простагландина започва много бързо и обикновено регулярни маточни контракции се установяват в рамките на един час от апликацията. Обичайно експулсия настъпва след втората или третата апликация. В случаите, когато експулсия

не настъпи в рамките на 24 часа, апликациите на мизопростол се повтарят на следващия ден. Ако отново не настъпи експулсия, се повтаря целия курс мифепристон-мизопростол (сензибилизиращият ефект на мифепристон върху миометриума се изчерпва в рамките на 72 часа след еднократна апликация [105]), възможна алтернатива е той да се повтори още след първия ден. При повторение на курса, мифепристон се приема 3 часа след последната апликация на мизопростол, а приложението на мизопростол се рестартира 12 часа след това (RCOG) [200]. В случаите на неуспех след повторен курс мизопростол се провежда обсъждане на възможните алтернативи и евентуална промяна на избрания метод за прекъсване.

При приложението на метода е използвана софтуерна разработка за изчисляване на режима на приложение на медикаментите (*виж „Електронен калкулатор на режима за аборт във втори триместър – компютърно приложение“*).

От началото на простагландиновото приложение пациентката не се храни. Провежда се интравенозна хидратация. Следят се виталните показатели. При нужда се прилагат антипиретици, антиеметици и обезболяващи. Приложението на мизопростол в случая има сходни характеристики, както приложението му в самостоятелен режим, с тази разлика, че сензибилизацията на миометриума от мифепристона води до по-бърз простагландинов ефект, необходимост от по-мака обща доза и по-кратко време за експулсия. По-малката доза е свързана с по-малко странични ефекти, а по-малката продължителност с по-малък риск от усложнения, в частност инфекциозни.

При приложение на този комбиниран режим, в преобладаващия процент от случаите, плодът и придатъците се експулсират *in toto*, съпроводени с оскъдна кръвозагуба. В случаите, когато околоплодните води са изтекли, след експулсия на плода, пъпната връв се прекъсва и се изчаква спонтанна експулсия на плацентата.

### **3. Приложение на простагландин E2**

Простагландин E2 е единствен наличен за практиката простагландин за дълъг период от време, включително и в значим период от настоящото проучване. Намира се под формата на вагинални таблетки от 3 mg. Приложението им е на интервал от 4 часа до експулсия на плода.

#### **4. Простагландин F2alpha (carboprost)**

##### ***Приложение на 15-methyl-PGF2a интрамускулно.***

Простагландин F2alpha (carboprost) е прилаган интрамускулно в доза от 250 µg на всеки 4 часа до експулсия на плода. В част от случаите приложението е предшествано от подготовка на маточната шийка с простагландин E2. Странични ефекти на приложението са много изразени - разстройство, гадене, повръщане, антиеметици се предлагат профилактично. Прилагат се до пет апликации и при неосъществена експулсия се включва инфузия на окситоцин - 10 E в 500 ml NaCl 0,9% с начална скорост от 10 ml/min и покачване на дозата до постигане на такава, адекватна за поддържане на регулярна контрактилна дейност.

##### ***Приложение на 15-methyl-PGF2a интраутеринно екстраамниално***

Екстраамниално интраутеринно приложение на *carboprost* се осъществява посредством трансцервикален балон катетър, въведен в екстраамниалното пространство. Използва се следната техника:

- подготовка на шийката с простагландин E2
- апликация на балон катетър - двупътен фолиев балон катетър 12 Ch. Аплицира се трансцервикално над ОИСС, без предварителна дилатация на цервикалния канал; балонът се раздува с 30 ml физиологичен разтвор; пътят, оригинално предвиден за дренаж, се свързва с обикновен инфузионен сет за интравенозна апликация и се прикрепва за вътрешната страна на бедрото на жената чрез лейкопласт, при умерена тракция.
- през инфузионния сет се аплицира разтвор на 500 ml физиологичен серум с 500 µg карбопрост, със скорост 20 капки в минута
- не се изисква постелен режим, жената може да се движи съобразно желанията си
- не се приема храна и вода през устата

Обезболяване се осъществява с обичайните средства, при необходимост. Обикновено дискомфортът е минимален и регулярни маточни контракции се регистрират от жената в рамките на един - два часа преди самата експулсия. Страничните ефекти са минимални.

След изпадане на балон катетъра, при липса на регулярна контрактилна дейност, се включва инфузия на окситоцин – 10 Е в 500 ml NaCl 0,9% с начална скорост от 10 ml/min и покачване на дозата до постигане на такава, адекватна за поддържане на регулярна контрактилна дейност.

При запазен околоплоден мехур, експулсията често става *in toto*.

## **5. Приложение на балон катетър**

Използван е двупътен уретрален фолиев катетър с размер от 12 до 50 Ch. Преди вземане на решение за поставяне на балон катетър се установява локализацията на плацентата с ултразвуково изследване. Нарушаване на целостта на долния ръб на плацентата с катетъра или преминаването му през плацентарна тъкан може да доведе до значимо кървене. В случаите на тотално предлежание на плацентата методът е контраиндициран.

Използва се следната техника:

- подготовка на шийката с простагландин Е2 (по преценка на лекуващия лекар)
- аплициране на балон катетъра: поставя се спекулум (или валви), провежда се дезинфекция на порциото, захваща се предна устна с еднозъбец, според цервикалния статус и диаметъра на балона може да се наложи нежна дилатация на канала, като се внимава да не се наруши целостта на околоплодните мембрани, следва инсерция на балон катетъра през цервикалния канал, до над нивото на ОИСС и раздуване на балона. Балонът на катетъра се раздува според вместимостта му, обикновено между 30 и 70 ml (диаметърът на катетъра не корелира пряко с вместимостта на балона му, тя е регистрирана на самия катетър).
- позицията на балона се верифицира с ултразвук - той трябва да се визуализира над вътрешния зев.
- катетърът се закача към тежест - обикновено банка физиологичен разтвор от 500 ml, която се оставя да виси свободно от края на кревата.
- стартира се инфузия на 10 Е окситоцин в 500 ml физиологичен разтвор, чиято скорост се регулира съобразно контрактилната дейност с цел постигане и поддържане на регулярна такава.

От инсерцията на балона до експулсията му, жената остава на постелен режим. Провежда се интравенозна хидратация, пациентката не приема нищо през устата. Прилага се обезболяване, при нужда, според усещането за болка.

## **6.     *Екстраамниално приложение на 1% разтвор на риванол***

Използва се тънък нелатонов катетър. След поставяне на спекулум и дезинфекция на порциото, катетърът се аплицира през цервикалния канал над ОИСС. Аплицира се 1% разтвор на риванол, в количество според гестационния срок - между 100 и 180 ml. Аплицира се еднократно, след което катетърът се завързва и се прикрепя с лейкопласт за вътрешната част на бедрото на жената. Оставят се две марли във влагалището, които да спомогнат задържането му на място. При липса на адекватна контрактилна дейност на 24-тия час се стартира инфузия на 10 Е окситоцин. Обезболяване се прилага според усещането за болка.

## **7.     *Самостоятелно приложение на окситоцин***

Окситоцин се използва като самостоятелен абортифагент след стриктна оценка на цервикалния статус. Аплицират се 10 Е в 500 ml физиологичен серум, със скорост такава, че да предизвика адекватна контрактилна дейност - обичайно начална скорост от 10 mE/min с постепенно покачване. Пациентката не приема нищо през устата по време на инфузията, провежда се интравенозна хидратация. Прилага се обезболяване според усещането за болка.

**Инструментална ревизия на маточната кухина – RICU.** При всички описани до момента индукционни методи рутинно след експулсия на плода се прилага метергин 0.2 mg венозно и се изчаква спонтанна експулсия на плацентата. При липса на кървене изчакването продължава около 30 минути, а по преценка на водещия лекар - и по-дълго. Експулсията на плацентата, съобразно възприетата практика в болницата, се последва от инструментална ревизия на маточната кухина – *Revisio Instrumentalis Cavi Uteri (RICU)*. При задържане на плацентата се предприема мануална екстракция на плацентата, последвана от *RICU*. Всички пациентки получават антибиотична профилактика по време на простагландиновата апликация и за 24 часа след инструменталната ревизия.

## **8.     *Хирургично прекъсване***

Методът е извършван основно при наличие на спешност, налагаща незабавно прекъсване на бременността. Такава индикация може да изхожда от самата бременност при патологично протичане и остро влошаване на състоянието (напр. при тежка прееклампсия) или да възникне вторично, в хода на прекъсване на бременността с приложение на индукционен метод (обилно кървене след приложение на

простагландини). Планово хирургично прекъсване е провеждано елективно при бременни до 15 г.с. и след този срок при силно удължаване на процедурата и липса на прогрес с прилагания индукционен метод.

Има значимо различие в техниката на извършване на манипулацията при бременности до и след 15 г.с. Процедурата е представена строго схематично без претенции за пълнота и изчерпателност на оперативната техника, каквито могат да имат само специализирани ръководства.

До 15 г.с. се извършва дилатация и вакуум аспирация, аналогично на бременности до 12 г.с. Провежда се подготовка на маточната шийка с приложение на простагландини преди манипулацията, обикновено в същия ден. Това улеснява дилатацията и намалява риска от усложнения. Техниката е аналогична на тази до 12 г.с. Извършва се дилатация с дилататори на Хегар. Използват се вакуум-канюли с големи номера - 12, 14 [64;154], а след евакуиране на плода и плацентата, по-малки такива за приключване на манипулацията. Използват се специализирани инструменти - абортцанг или друг вид налични абортни щипци за подпомагане на евакуацията.

След 15 г.с. се извършва дилатация и евакуация (Д&Е) - евакуация на плода и плацентата след достигане на адекватна дилатация на цервикалния канал. За подготовка на маточната шийка и постигане на достатъчно разширение са използвани простагландини. Евакуирането на бременността се извършва в операционна, под краткотрайна венозна анестезия. Наличното разширение се преценява с вагинален преглед. Необходимото разширение за извършване на манипулацията е пряко зависимо от срока на бременността и опитността на оператора. При голям срок на бременността и по-малко опит с манипулацията е необходимо по-голямо разширение. Ако към този момент не е постигнато адекватно такова (от предходното приложение на простагландини или друг абортифациент, прилаган до момента, или, ако поради условия на спешност, такива средства не са прилагани изобщо), необходимото разширение се постига чрез механична дилатация с дилататори на Хегар. След щателна дезинфекция на ВПО и влагалище се поставят валви, порциото се захваща по възможност атравматично и при необходимост се провежда механична дилатация. Следва пукване на околоплодния мехур с вакуум канюла, аспириране на околоплодните води и поетапно евакуиране на плода и плацентата. Използва се инструментариум, съобразен със срока на бременността. Манипулацията завършва с вакуум аспирация и ултразвукова верификация на празна

маточна кухина и интактна матка. При всички пациентки е проведена антибиотична профилактика.

**Превенция на лактацията.** При всички пациентки след 15 г.с., независимо от метода, е проведена превенция на лактацията перорално с бромокриптин 2 x 2,5 mg за 14 дни или каберголин 1 mg еднократно.

Съобразно необходимостта са използвани следните **допълнителни медикаменти:**

- **Антипиретици:** парацетамол - табл. 500 mg и флакони 10 mg/ml, 10 ml; аналгин (метамизол натрий) - 500 mg перорални таблетки и ампули 500 mg/ml, 2 ml за мускулно приложение

- **Антиеметици:** метоклопрамид ампули – 5 mg/ml, 2 ml, за интравенозно или интрамускулно приложение

- **Обезболяващи:** НСПВС: Ibuprofen tabl 400 mg; Indomethacin supp. 100 mg; опиоидни аналгетици: Pethidine (Lydol 25 mg/ml, 2 ml) за интрамускулно или интравенозно приложение, Morphine hydrochloride (морфин амп. 10 mg/ml, 1 ml) подкожно приложение; спазмолитици: Drotaverine hydrochloride (Но шпа амп 20 mg/ml, 2 ml) - за интрамускулно или интравенозно приложение, Hyoscine hydrochloride (Бусколизин амп. 20 mg/ml, 1 ml) - за интрамускулно или бавно интравенозно приложение, седираси медикаменти - Promethazine hydrochloride (Антиалерзин амп. 25 mg/ml, 2 ml) дълбоко мускулно или бавно интравенозно

С цел обезболяване е прилагана и епидурална аналгезия.

Силата на болката е определяна по цифрова скала за оценка от 0 до 10, където 0 е липса на болка и 10 е нетърпима болка.

Показателят време при индукционните методи представлява времето от момента на стартиране на метода до експулсия на плода (за методи с приложение на простагландин - от първата простагландинова апликация; за мифепристон-мизопростол - от първата апликация на мизопростол; за балон катетър – от апликацията на балона до експулсията на плода, както и общото време от стартиране на процедурата по прекъсване на бременността до експулсията на плода; за екстраамниално приложение на *carboprost* – времето от стартиране на екстраамниалната инфузия). За хирургичния метод е

регистрирано оперативното време за евакуация на маточното съдържимо, съобразно оперативния протокол.

Оценявана е общата кръвозагуба. Това включва кръвозагубата преди и по време на експулсия на плода, при сепарирането и отделянето на плацентата, както и по време на инструменталната ревизия. Използван е визуален метод преди експулсията на плода и обективна количествена оценка чрез колекция на кръвозагубата от сепариране на плацентата и по време на ревизията. При необходимост са използвани и лабораторни методи. За хирургичния метод кръвозагубата по време манипулацията е преценена по обичайните методи за оценка при оперативни интервенции.

Успеваемостта е представена в категориите - успеваемост в рамките на 24 часа, в рамките на 48 часа (също в интервала 24 - 48 часа) и над 48 часа. Съответно групите представят процентът пациентки, от всички пациентки при които бременността е прекъсната с дадения метод, които са експулсирани в рамките на първите 24 часа от стартиране на процедурата, в рамките на първите 48 часа (в интервала 24-ти – 48-ми час) и тези, при които са били необходими повече от 48 часа за експулсия.

Неуспех на метода е дефиниран като необходимост от смяна на избрания първично метод за прекъсване за бременността. Причина за това е неефективност на самия метод или индикация за незабавно прекратяване на бременността чрез хирургична интервенция, най-често такава индикация е генитално кървене.

### **III. 3. Статистическа обработка**

#### **III. 3. 1. Компютърна обработка**

Първичните данни на пациентките и стойностите на изследваните параметри са въвеждани в Microsoft Office Excel за Windows 10. Получената база данни е обработена със същия програмен продукт.

#### **III. 3. 2. Статистически методи**

Статистическата обработка и анализи на данните са проведени с помощта на софтуерните пакети SPSS for Windows v.19.0 и MS Office Excel 2010. Използвана е помощта на хабилиран статистик.

При разработката на дисертационния труд са използвани класически статистически методи за анализ на данни и проверка на хипотези.

Данните са организирани в подходящи едномерни и многомерни таблици. В зависимост от вида и разпределението на променливите са изчислени съответни описателни статистики. Количествените променливи са представени със средни стойности и стандартни отклонения, медиана и интерквартилен размах, а качествените променливи - с относителните дялове на техните категории.

За проверка на хипотези са приложени параметрични и непараметрични методи. Използван е еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) при сравняване на количествени променливи със симетрично разпределение. Сравнението между групите при непараметрично разпределение на променливите е осъществено чрез следните методи:

- Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива

- Метод на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) - проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

- Метод на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis) – сравняване на повече от две групи на една количествена променлива.

Наличието на зависимости между изучаваните качествени променливи е проверявано с  $\chi^2$  - метода на Pearson и еднофакторен корелационен анализ (Pearson R и Spearman Rho). За статистически значими са приемани резултати, чието ниво на значимост е по-малко или равно на 0,05 при двустранен тест.

#### IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

##### IV.1. Честота и причини за прекъсване на бременност във втори триместър в СБАЛАГ „Майчин дом”

##### Честота на прекъсване на бременност във втори триместър в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 01.01.2010 - 31.12.2014 год.

За периода 01.01.2010 - 31.12.2014 год. в СБАЛАГ „Майчин дом“ са прекъснати 514 бременности между 13 и 22 г.с. Основната част от тях са преминали през Комисия по прекъсване на бременността към болницата. Анализ на архива на същата комисия и архива на клиниките по патология на бременността за периода 2010 - 2014 год., показва увеличаване на дяла на второ тримесечните прекъсвания от всички прекъсвания на бременност по медицински индикации в болницата (табл. 6). Като през 2014 година почти половината от абортите по медицински индикации са били във втори триместър. Наблюдава се и увеличаване на дяла на второ тримесечните аборти от всички индуцирани аборти в болницата за цитирания период (табл. 7). Това индиректно говори за увеличаване на броя бременности, прекъснати по Наредба №2, които в най-големия си процент са диагностицирани фетални малформации. От друга страна, този факт демонстрира неуспеха на ранното диагностициране и вземането на финално решение за прекъсване на бременността, каквато е ситуацията и по света.

*Табл.6. Дял на абортите във втори триместър – 13 - 22 г.с., от всички аборти по медицински индикации в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 2010 - 2014 год.*

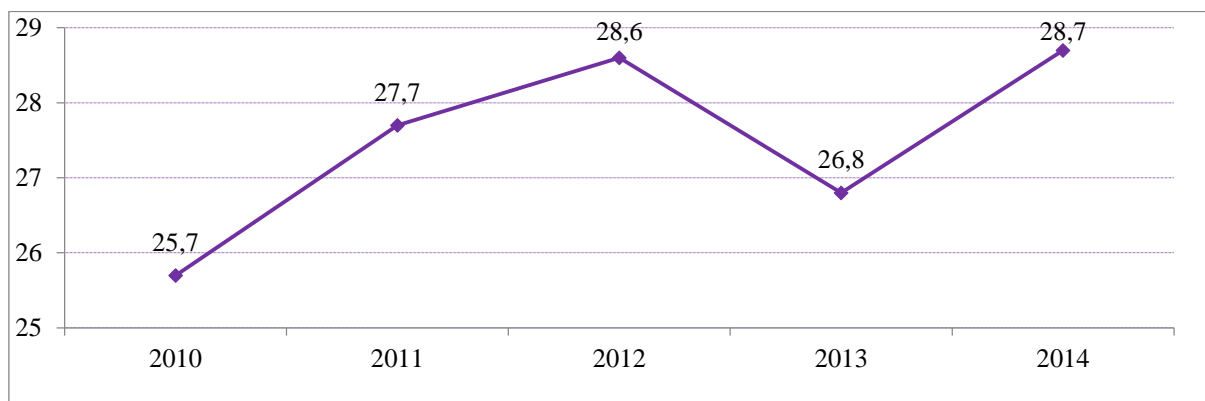
Година	2010	2011	2012	2013	2014
Аборти 13 - 22 г.с. като % от всички аборти по медицински индикации	41	45.43	40	36	48

*Табл.7. Дял на абортите във втори триместър – 13 - 22 г.с., от всички индуцирани аборти в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 2010 - 2014 год.*

Година	2010	2011	2012	2013	2014
Аборти в 13 - 22 г.с. като % от всички индуцирани аборти	12.4	14.5	18.5	17.4	24.2

Тези данни показват, че честотата на прекъсване на бременност във втори триместър в болницата се увеличава. Така през 2014 год. от всеки три индуцирани аборта един е във втори триместър и на всеки 34 раждания има едно второ тримесечно прекъсване на бременност. Общият брой от 514 прекъсвания на бременност във втори триместър за периода 2010 - 2014 год. са се случили на фона на 18 645 раждания. На

следващата фигура е представен броят индуцирани аборти във втори триместър на 1000 раждания в болницата за всяка година от разглеждания период.



**Фиг. 16.** Брой прекъснати бременности във втори триместър на 1000 раждания в СБАЛАГ „Майчин дом“ за периода 2010 - 2014 год.

Подобно със статистиката за страната, поместена в литературния обзор, данните за СБАЛАГ „Майчин дом“ за последните пет години показват намаляване на общия брой индуцирани аборти (табл. 8). Особено благоприятна е тенденцията за абортите по желание - при тях се отчита намаление с 44% от 2010 до 2014 год. Трудно е да се каже до колко това е свързано с обща тенденция към намаляване на абортите по желание, или причината е насочването им към центрове от доболничната помощ. Същевременно, абсолютният брой на абортите по медицински индикации в болницата за този период остава относително постоянен.

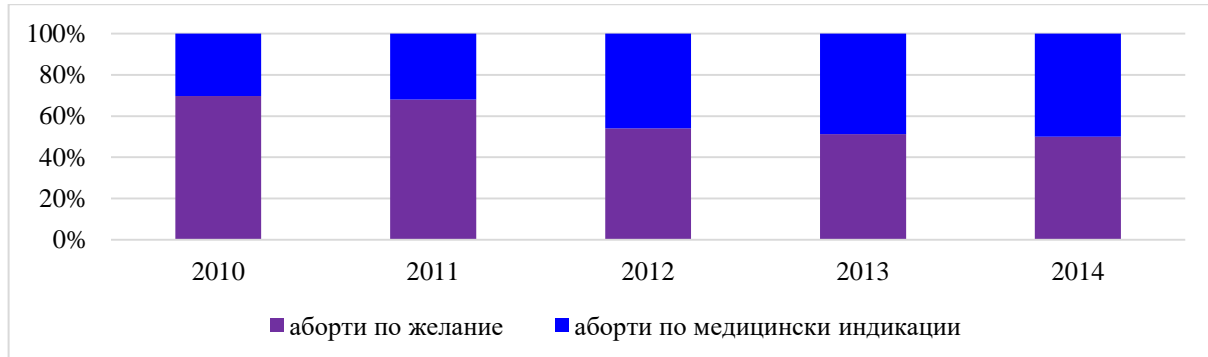
**Табл.8.** Брой извършени индуцирани аборти, аборти по желание, аборти по медицински индикации и аборти във втори триместър (гестационен срок 13 - 22 г.с.) в СБАЛАГ „Майчин дом“ за периода 2010 – 2014 год.

	2010	2011	2012	2013	2014
Брой индуцирани аборти	740	654	613	589	454
Брой аборти по желание	516	445	331	302	227
Брой аборти по медицински индикации	224	209	282	287	227
Брой аборти в срок 13 - 22 г.с.	92	95	114	103	110



**Фиг. 17.** Брой индуцирани аборти - аборти по желание, аборти по медицински индикации до 12 г.с. и аборти във втори триместър в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 2010 - 2014 год.

На фиг. 17 се демонстрира, че прекъсванията във втори триместър са един постоянно присъстващ клиничен проблем. Още повече, представени като процент от всички индуцирани аборти през последните 5 години (фиг. 18), тенденцията към увеличаване на честотата им е отчетлива.



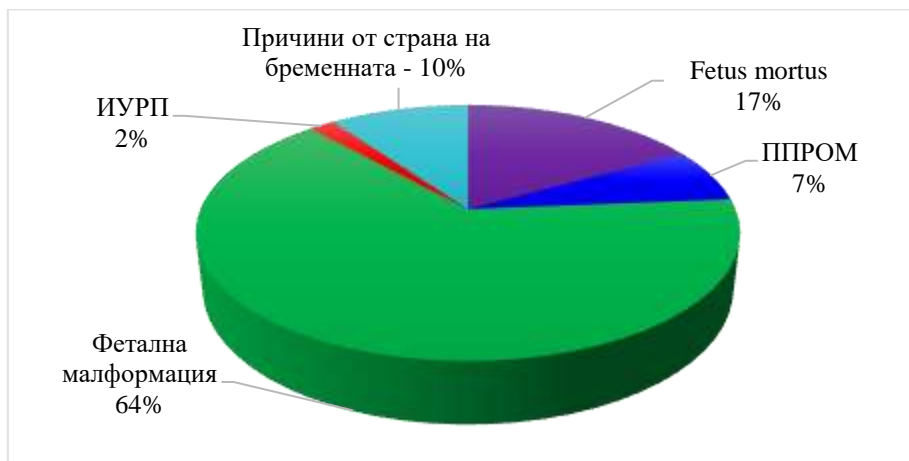
**Фиг. 18.** Динамика в разпределението на индуцираните аборти в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 2009 - 2014 год.

За да се добие ясна представа за значимостта на проблема, интересно е да се разгледа какъв процент от бременностите, приключили в „Майчин дом“ са всъщност прекъсвания във втори триместър. През 2013 год., например, от общо 5127 бременности, завършили в „Майчин дом” (с раждане или аборт), 11,5 % са били индуцирани аборти и около една пета от тях са били във втори триместър. По-точно, това са 2% от всички бременности, приключили в болницата. Макар не голяма цифра, сама по себе си, тя е нараснала със 100% в сравнение с 2010 год. Това има значим ефект върху натовареността на клиниките, в които пациентките се приемат. Тенденцията е ясна и трайна, и проблемът

не е толкова в абсолютния брой случаи, колкото в липсата на ясен, доказано ефективен и безопасен, алгоритъм на поведение. Прави впечатление, че за този период от 5 години, при цитирания относително малък общ брой пациенти по това направление, в болницата са прилагани повече от 10 различни метода и схеми за прекъсване на бременност във втори триместър. Това само по себе си доказва, че индуцирането на аборт във втори триместър към момента, е клинично предизвикателство.

### **Причини за прекъсване на бременност във втори триместър в СБАЛАГ „Майчин дом” за периода 01.01.2010 - 31.12.2014 год.**

От прекъснатите бременности между 13 и 22 г.с., за периода 01.01.2010 - 31.12.2014 год. в СБАЛАГ „Майчин дом“, преобладаващият процент са преминали през КПБМП. При тях разрешение за прекъсване е дадено на базата на Наредба №2. В преобладаващия брой случаи, причината е диагностицирана фетална малформация: „...доказани груби морфологични промени или тежки генетични увреждания на плода.“. По-редки са случаите, когато заболяване или състояние на бременната налага прекъсване на бременността. В около една четвърта от случаите, причина за прекъсване е интраутеринно загинал плод или ППРОМ. По-редки са случаите на тежка интраутеринна ретардация.



**Фиг. 19.** Процентно разпределение на случаите на прекъсване на бременност между 13 и 22 г.с. в СБАЛАГ „Майчин дом”, за периода 2010 - 2014 год. според индикацията за прекъсване

Причини от страна на бременната представляват заболявания и състояния, изредени в Наредба №2, както и усложнения на бременността, при които продължаването ѝ застрашава живота на жената. Представени са подробно в таблица 9.

**Табл. 9.** Причини от страна на жената, станали индикация за прекъсване на бременността в срок между 13 и 22 г.с. в СБАЛАГ „Майчин дом”, за периода 2010 - 2014 год.

<b>Индикация</b>	<b>Брой случаи</b>
Варицела	7
Възраст под 15	5
Възраст над 35	5
Умствено изоставане	4
Епилепсия	4
Биполарно разстройство; шизофрения	4
Status post interruptionem (неуспешен хирургичен аборт по желание)	3
St post Sectio Caesarea	3
Таласемия майор	2
Лупус	2
Активен хепатит	1
Единствен бъбрек	1
Анемия, тромбоцитопения	1
Карциноид на апендикса	1
Диагностично облъчване	1
Диабет тип 1	1
Ретроплацентарен тхемтом	1
Тиреотоксикоза	1
Състояние след миокарден инфаркт	1
Кървене	1
Коригиран сърдечен дефект – тетралогия на Фало	1
Тумор на панкреаса	1

Сред индикациите от страна на бременната съществуват и не строго медицински такива. При 10 от общо 51 случая в тази група причината е била възраст – над 35 год. или под 15 год.

## **IV.2. Обща характеристика на включените в проучването пациентки**

### **IV.2.1. Възрастова характеристика**

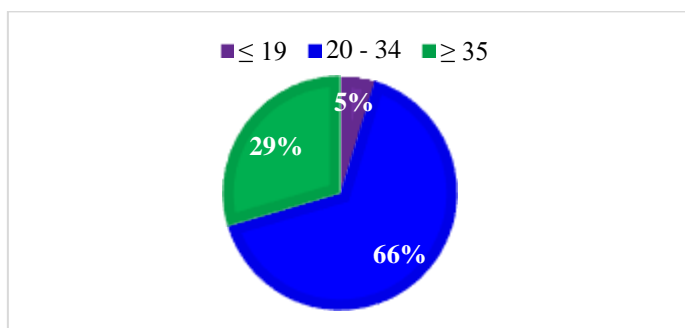
Анализирана е възрастта на пациентките, включени в проучването, към момента на експулсия. Средна възраст на пациентките е 30,85 год., а възрастовият диапазон е между 14 и 54 години. Разпределението на пациентките по възраст в групите е хомогенно. Таблица 10 представя средната възраст на пациентките по групи, съобразно използвания метод за експулсия.

**Табл.10.** Средна възраст на пациентките в групите по метод на прекъсване

Метод	Брой	Средна възраст	SD	Станд. грешка на средната	Медиана	Min	Max
Мизопростол	85	31,26	6,519	,707	31,00	17	54
Мифепристон-мизопростол	42	30,93	5,585	,862	30,50	21	42
ПГ E2	47	31,89	6,329	,923	33,00	15	47
ПГ F2alpha интрамускулно	25	30,08	6,337	1,267	31,00	18	42
ПГ F2alpha екстраамниално	14	28,14	7,113	1,901	28,00	18	43
Балон катетър	67	30,21	7,242	,885	31,00	14	49
Хирургично	25	31,48	7,406	1,481	31,00	16	42
Окситоцин	6	34,50	4,930	2,012	36,00	26	40
Риванол	4	25,00	2,449	1,225	25,50	22	27
Общо	315	30,85	6,597	,372	31,00	14	54

Не се наблюдават статистически значими различия в средната възраст на жените по метод на прекъсване на бременността ( $F=1,264$ ;  $p=0,262$ ).

С цел оценка на възрастовото разпределение, пациентките са разделени в три групи - до 19 години вкл., между 20 и 34 години вкл., и 35 и повече години, съответно 15, 207 и 93 пациентки.

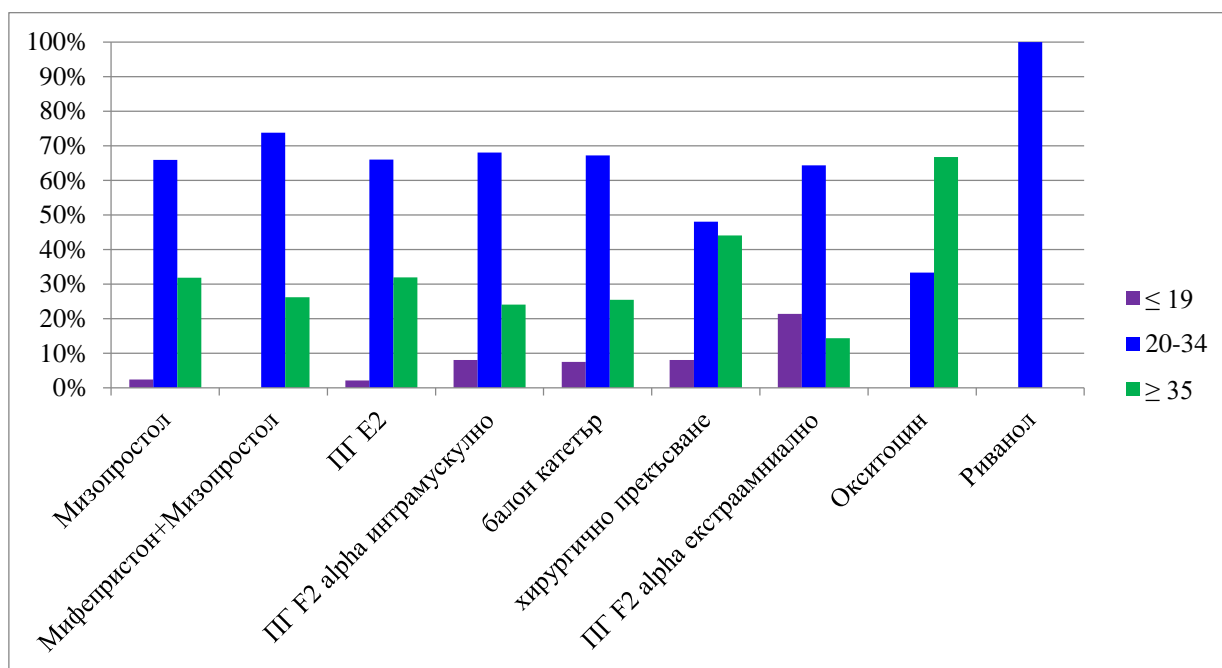


**Фиг. 20.** Възрастова характеристика на пациентките – процентно разпределение в три възрастови групи - ≤ 19 год., 20 - 34 год. и ≥ 35 год.

Най-голяма е групата на пациентките между 20 и 34 год. вкл. – две трети (66%, 207/315) от всички случаи в проучването. След нея е групата на жените на и над 35 год., съставляваща около една трета (29%, 93/315) от всички случаи и 5% (15/315) от пациентките попадат в групата на и под 19 год. възраст.

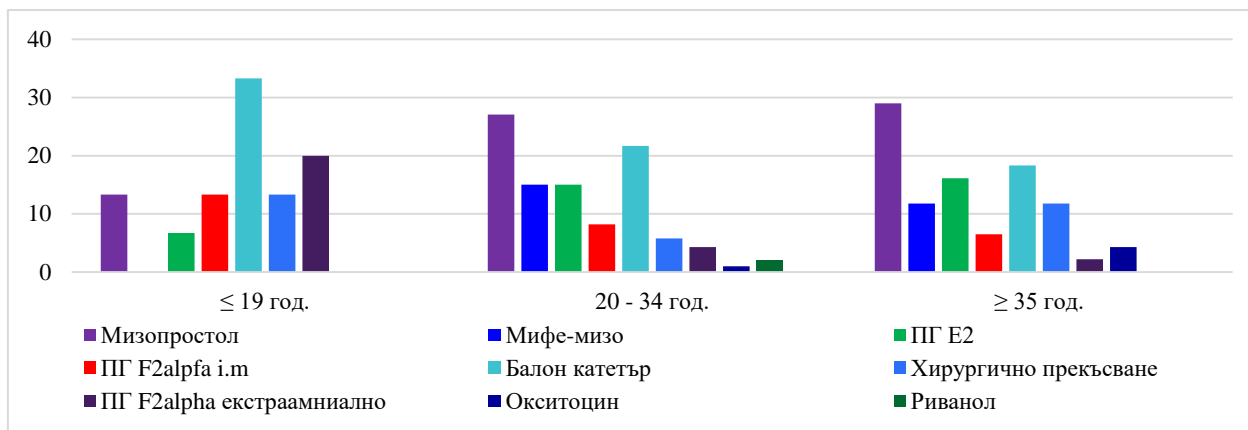
Сравнение на разпределението на жените по възрастови групи в отделните методи показва различия на границата на статистическата значимост ( $p=0,058$ ). Разгледани като относителен дял в рамките на всеки методи, най-голям е дяла на жени до 19 год. възраст

в групата с екстраамниално приложение на ПГ F2alpha – 21,4% (3/14) от жените, прекъснати с този метод. Най-голям е относителният дял на жените  $\geq 35$  год. възраст в групата с интравенозна инфузия на Окситоцин – 66,7% (4/6) от всички жени, при които бременността е прекъсната с този метод и в групата с хирургично прекъсване - 25,4% (17/67). Най-голям дял жени в групата 20 – 34 години има при метод риванол, всички случаи за метода са в тази възрастова група.



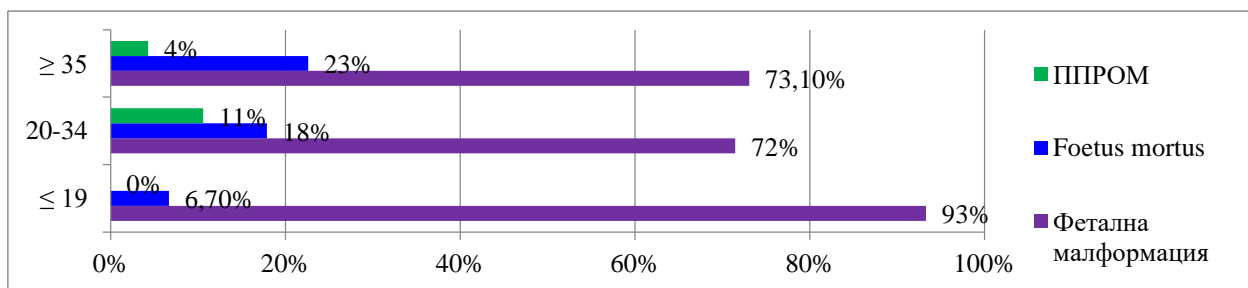
**Фиг. 21.** Процентно разпределение на пациентките по възрастови групи в отделните методи за прекъсване на бременността

При жените в първата възрастова група ( $\leq 19$  год.) най-често е прилаган балон катетър – 33,3% (5/15) от пациентките в тази възрастова група. Във втората възрастова група (20 – 34 год.) най-често е прилаган простагландин E1 – в 27,1% (56/207) от жените в тази възрастова категория. Простагландин E1 е и най-често прилаганият метод при жените в третата възрастова категория -  $\geq 35$  год. – в 29% (27/93) от случаите (фиг. 22). Балон катетър на тежест е вторият по-честота на приложение метод при жените между 20 и 34 годишна възраст и при тези  $\geq 35$  годишна възраст.



**Фиг. 22.** Процентно разпределение на пациентките по метод за прекъсване на бременността в трите възрастови групи

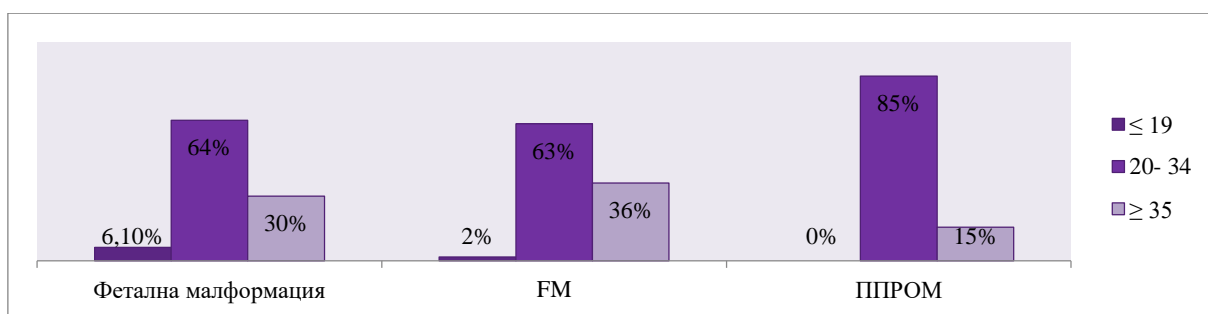
По отношение на индикациите, станали причина за прекъсване на бременността, не се наблюдават съществени различия в разпределението на жените в отделните възрастови групи ( $p=0,120$ ). Преобладаваща индикация и в трите възрастови групи е малформация на плода. В групата до 19 год. вкл., 93 % от бременностите са прекъснати поради малформация на плода, въпреки ниската възраст на бременната. Прави впечатление увеличаване на относителния дял на жените с интраутеринно загинал плод с увеличаване на възрастта.



**Фиг. 23.** Процентно разпределение на пациентките в трите възрастови групи по индикация за прекъсване на бременността

Разгледани в рамките на самите индикации (фиг. 24), статистически значими закономерности в разпределението по възраст също не се установяват. От жените, прекъснали бременността си поради малформация на плода, близо две трети – 64,3% (148/230), са на възраст между 20 и 34 години, 29,6% (68/230) - над 35 години и малка част – 6,1% (14/230) - под 19 години. Това потвърждава очаквания и установеното разпределение в популацията на малформациите на плода като цяло. Известно е, че с увеличаване на възрастта на бременната, рискът от поява на хромозомни аномалии се увеличава. В групата „малформация на плода”, обаче, влизат широк диапазон находки, вкл. структурни аномалии и генетични дефекти, голяма част от които имат подчертано

спорадичен характер и не могат да бъдат обвързани с възрастта като единствен предиктивен фактор. Факт е, че в рамките на настоящото проучване, при 14 от общо 15 жени в групата под и на 19 годишна възраст бременността е била прекъсната поради установена малформация на плода. Освен това, с напредване на възрастта репродуктивният потенциал като цяло намалява и, респективно, бременността като статистическо събитие е по-рядка над 35 годишна възраст и по-честа сред жените в диапазона 20 - 34 години. В групата с Foetus mortus разпределението на пациентките е сходно на това в групата с малформация на плода. В групата със ППРОМ, преобладаващият процент са също жените между 20 и 34 години, но тук това е по-изразено, от колкото в другите две групи (виж фиг. 24). Това се отдава на активното репродуктивно поведение, съответно за цитираната възраст, и свързаните с него полово предавани инфекции, като основен рисков фактор за преждевременно изтичане на околоплодните води.



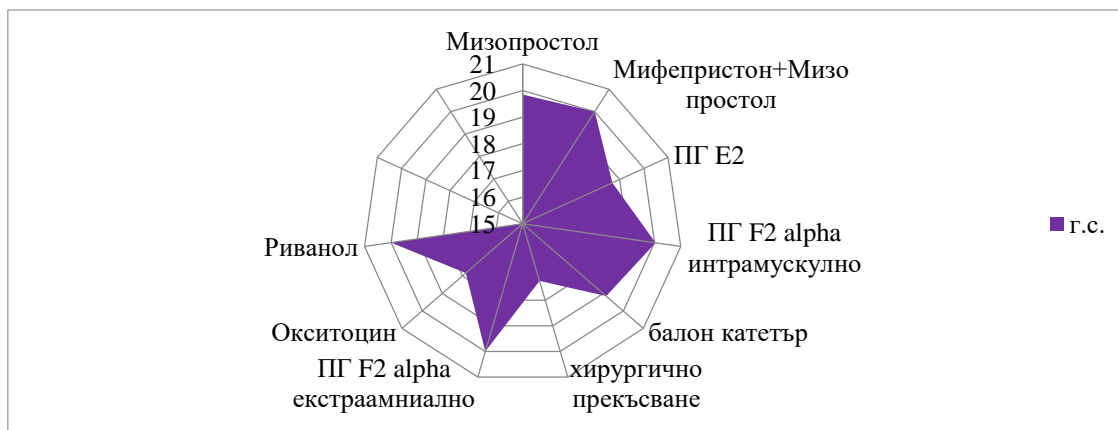
**Фиг. 24.** Процентно възрастово разпределение на пациентките според индикацията за прекъсване на бременността

#### IV.2.2. Разпределение на пациентките по срок на бременността

Всички пациентки са в срок между 13 и 22 г.с. Средната гестационна възраст за цялата група е  $19,33 \pm 2,2$  г.с.

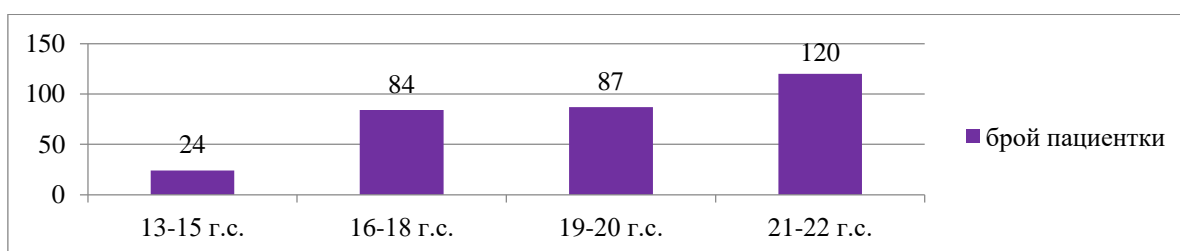
**Табл. 11.** Средна стойност на гестационния срок по методи, в г.с.

Метод	Брой	Гестационен срок	SD	Min	Max
Мизопростол	85	19,85	1,924	15	22
Мифепристон-мизопростол	42	20	1,913	15	22
ПГ E2	47	18,7	2,510	13	22
ПГ F2alpha интрамускулно	25	20,04	1,767	16	22
ПГ F2alpha екстраамниално	14	20	1,881	17	22
Балон катетър	65	19,15	2,258	14	22
Хирургично	25	17,24	2,758	13	22
Окситоцин	6	17,83	3,061	14	22
Риванол	4	20	2,160	17	22



**Фиг. 25.** Средна стойност на гестационната възраст по методи, в г.с.

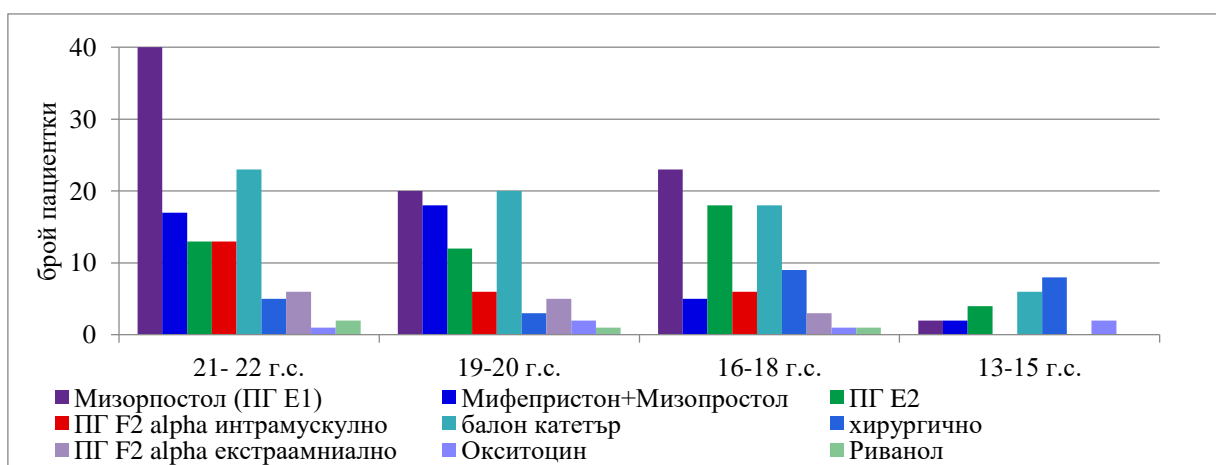
При анализа на разпределението по гестационна възраст бременните са разделени в четири групи, както следва: 13 - 15 г.с., 16 - 18 г.с., 19 - 20 г.с., 21 - 22 г.с. (фиг. 26). Причините за това разделяне са съобщенията в литературата за различно протичане на прекъсването в срок до и след 16 г.с. от една страна, и преди и след 20 г.с. от друга.



**Фиг. 26.** Разпределение на пациентките според гестационния срок.

Преобладаващата част от пациентките са в срок до 20 г.с. – 61,9% (195/315) и, съответно 38,09% (120/315) в срок над 20 г.с.

Разпределението на пациентките по гестационен срок в съответните методи представлява особен интерес (фиг. 27).

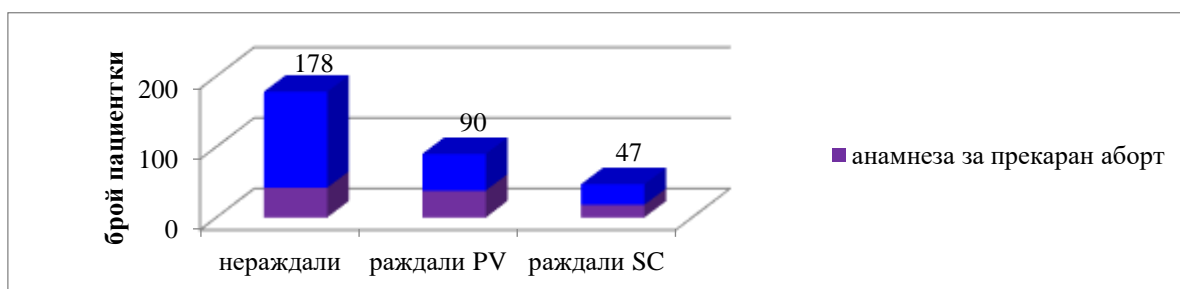


**Фиг. 27.** Разпределение на пациентките в брой случаи по гестационен срок и метод за прекъсване на бременността

В групата с гестационен срок 13 – 15 г.с., 33,3% (8/24) от пациентките са прекъснати хирургично и 25% (6/24) чрез приложение на балон катетър. За всички останали групи по гестационен срок, преобладаващ е индукционният метод с простагландин Е1, следван от балон катетър на тежест. Методът балон катетър на тежест обхваща между 19 и 25% от случаите във всяка група по гестационен срок.

#### IV.2.3.Характеристика на пациентките по паритет

От включените в проучването 315 пациентки, 56,5% (178/315) са нераждали и 43,5% (137/315) имат предшестващо раждане. От жените с предшестващо раждане, 65,69% (90/137) са родили през естествените родови пътища, 34,3% (47/137) с цезарово сечение. От нераждалите жени, при 76,4% (136/178) настоящата бременност е първа, а 23,6% (42/178) имат анамнеза за прекаран аборт в първи триместър (т.е. дилатация и кюретаж по повод аборт по желание, спонтанен аборт или аборт по медицински индикации). Анамнеза за прекаран аборт имат 42,2% (38/90) от пациентките родили *per vaginam* (PV) и 38,3% (18/47) от тези, родили с цезарово сечение (*Sectio Caesarea* - SC). Общо 40% (56/137) от раждалите жени и 24% (42/178) от нераждалите жени са прекарвали аборт в миналото. Анамнезата за прекаран аборт е взета под внимание с оглед оценка на влиянието ѝ върху протичане на последваща индукция на аборт във втори триместър.



Фиг. 28. Разпределение на пациентките според репродуктивната им анамнеза.

В рамките на отделните методи, разпределението на пациентките според репродуктивната им анамнеза е сходно. Така например сред жените, при които е бил приложен простагландин Е1, 54,1% (46/85) са били първескини, 32,9% (28/85) са раждали PV и 12,9% (11/85) имат предходно SC. За групата с балон катетър на тежест – нераждали са 52,2% (35/67), раждали PV- 31,3% (21/67) и предходно SC са имали 16,4% (11/67). Във всички групи преобладаващата част от жените са нераждали. Изключение прави само метода с екстраамниално приложение на простагландин F2 alpha, където раждалите пациентки са повече от нераждалите, съответно 57,14% (8/14) и 42,9% (6/14) и групата с екстраамниално приложение на Риванол, където броят раждали (2/4) и нераждали (2/4)

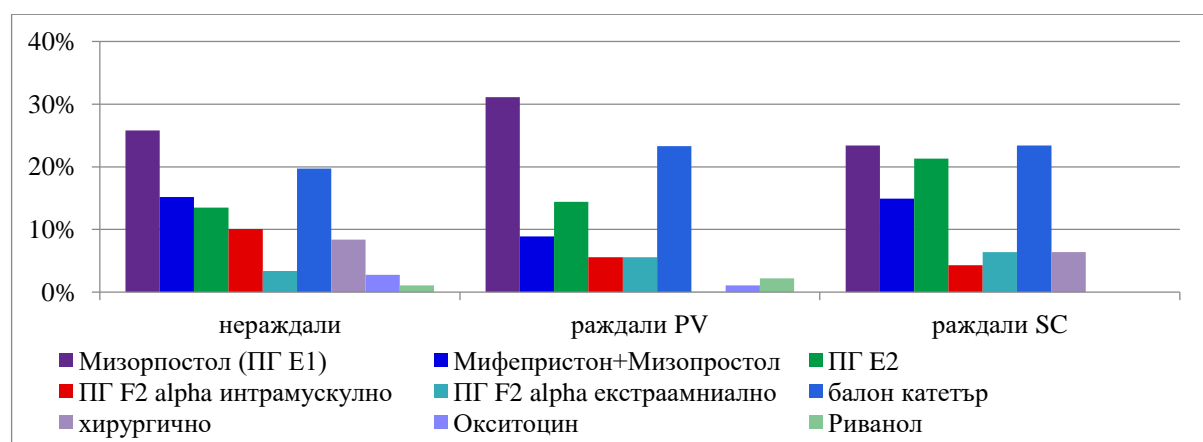
жени е еднакъв. Сред раждалите пациентки, във всички групи преобладават тези, родили през естествените родови пътища.

**Табл.12.** Разпределение на пациентките по репродуктивна анамнеза в отделните методи

Метод	Брой случаи, прекъснати с метода	Нераждали	Раждали	
			PV	SC
Мизопростол	85	46/85 (54,1%)	28/85 (32,9%)	11/85 (12,9%)
Мифепристон + Мизопростол	42	27/42 (64,3%)	8/42 (19%)	7/42 (16,7%)
ПГЕ2	47	24/47 (51,1%)	13/47 (27,7%)	10/47 (21,3%)
ПГ F2alpha интрамускулно	25	18/25 (72%)	5/25 (20%)	2/25 (8%)
ПГ F2alpha екстраамниално	14	6/14 (42,9%)	5/14 (35,7%)	3/14 (21,4%)
Балон катетър	67	35/67 (52,2%)	21/67 (31,3)	11/67 (16,4%)
Хирургично прекъсване	25	15 (60%)	7 (28%)	3 (12%)
Риванол	4	2/4 (50%)	2/4 (50%)	0/4 (0%)
Окситоцин	6	5/6 (83,3%)	1/6 (16,7%)	0/6 (0%)

Процентното разпределение на пациентките според репродуктивната анамнеза в групите по метод на прекъсване е сходно, не се наблюдават статистически значими различия ( $p=0,756$ ). Следователно не може да се приеме, че репродуктивната анамнеза е фактор при избора на метод.

В рамките на отделните групи по паритет, разпределението на пациентките по метод за прекъсване на бременността е показано на фиг. 29.

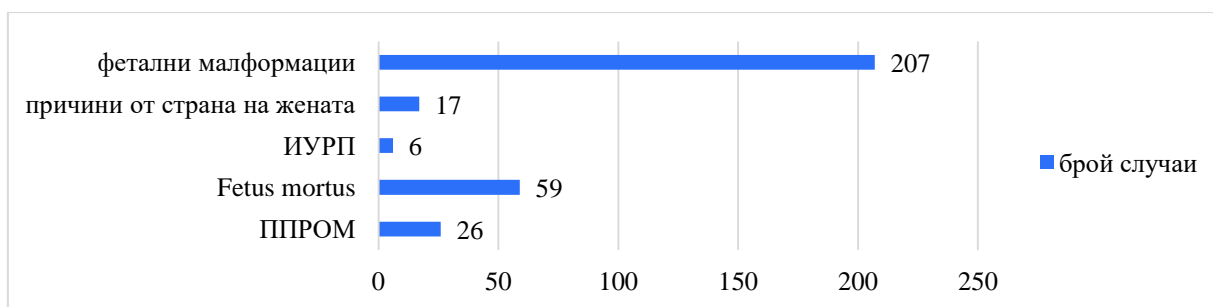


**Фиг. 29.** Процентно разпределение на методите, приложени в групите, според репродуктивната им анамнеза

От всички жени с предходно цезарово сечение в проучването, при 23,4% (11/47) бременността е прекъсната с простагландин Е1 и също при толкова с балон катетър. Най-застъпен метод сред раждалите вагинално пациентки и сред тези без предходно раждане е бил също простагландин Е1, като той е приложен съответно при 31,1% (28/90) от раждалите вагинално и 25,8% (46/178) от нераждалите.

#### IV.2.4. Характеристика на пациентките според индикацията за прекъсване.

За включените в проучването 315 случая, разпределението според индикацията за прекъсване на бременността е следното: 65,71% (207/315) - малформация на плода, 18,73% (59/315) - интраутеринна смърт на плода, 8,25% (26/315) преждевременна предтерминна руптура на околоплоден мехур (ППРОМ), 5,39% (17/315) - причини от страна на бременната и 1,9% (6/315) - тежка интраутеринна ретардация на плода (ИУРП).



**Фиг. 30.** Разпределение на случаите според индикацията за прекъсване на бременността

Първите три групи - фетални малформации, ИУРП и причини от страна на жената, имат много сходни характеристики по отношение протичане на прекъсването, а именно - развиваща се бременност, жив плод, интактни околоплодни мембрани. Поради тази причина, и поради малкия брой случаи в групите ИУРП и причини от страна на жената, за целите на статистическия анализ, те са обединени в една група, наречена **малформации на плода** поради значителното преобладаване на тази индикация - 90% от всички случаи в групата (207/230). Така коригираното разпределение на случаите по индикация за прекъсване е както следва: **малформация на плода – 73,01% (230/315); Fetus mortus – 18,73% (59/315); ППРОМ - 8,25% (26/315).**

### **IV.3. Ефективност на използваните в клинична практика методи за прекъсване на бременност във втори триместър. Характеристика на методите по отношение на средно време, успеваемост, кръвозагуба, странични ефекти, усложнения**

#### **IV.3.1. Приложение на балон катетър на тежест**

Методът намира широко приложение през годините поради сравнително лесната техника на приложение и високата икономическа рентабилност. По-голямата част от случаите в тази група са от началните години на проучването поради постепенното навлизане на методи с по-висока успеваемост и по-малка инвазивност в следващите години. По този начин са прекъснати 21,26% (67/315) от пациентките в рамките на проучването. Сред тях 52,2% (35/67) са нераждали, 31,3% (21/67) са с предходно вагинално раждане и 16,4% (11/67) имат предходно цезарово сечение. 67,2% (45/67) са във възрастовата категория 20 – 34 год., 25,4% (17/67) са  $\geq 35$  год. и 7,5% (5/67) са  $\leq 19$  год. възраст. Индикация за прекъсване на бременността е фетална малформация в 73,1% (49/67), загинал интраутеринно плод 20,9% (14/67) и ППРОМ в 6% (4/67).

По преценка на лекуващия лекар, поставянето на катетъра е предшествано или не от подготовка на маточната шийка с простагландини. Най-често за целта е използван простагландин Е2, приложен в деня, предхождащ апликацията на балона. В рамките на проучването, подготовка е проведена в 26,8% от случаите (18/67), в 13,4% (9/67) подготовка не е провеждана, а останалите 59,7% (40/67) представляват неуспех на друг метод, т.е. балон катетърът е бил приложен вторично след различно по продължителност приложение на друг метод. Сред случаите без подготовка 44% (4/9) са били първескини, 44% (4/9) са имали предходно нормално раждане и 11% (1/9) са имали предходно цезарово сечение. Следователно, не може да се приеме, че решението дали да се провежда подготовка е било базирано на паритета. Подготовката с простагландини преди инсерция на балона, както и апликацията му след друг индукционен метод, замъглява точното представяне на средното време за експулсия. Поради тази причина, за постигане на необходимата акуратност, при анализа на метода са представени две стойности за средно време за всяка пациентка – средно време от инсерцията на балона до експулсия на плода, както и от самото начало на процедурата по прекъсване на бременността, включваща инсерция на балон катетър, до експулсията на плода. И така, средното време от инсерцията на балон катетъра до експулсията на плода в групата е  $26,36 \pm 31,51$ ч.

**Табл. 13.** Средно време за експулсия за метод балон катетър на тежест, считано от инсерцията на балон катетъра до експулсията на плода, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	26,36	31,51	12,16	23,91

Това е общото време на манипулацията в много малък процент от случаите, а именно тези 13,4% (9/67), при които методът е избран първично и не е провеждана подготовка с простагланидини. За всички останали случаи реалната обща продължителност на манипулацията е значително по-дълга. И така, вземайки за начало на процедурата, началото на действия с цел прекъсване на бременността, включващи инсерция на балон катетър, а за край – експулсията на плода, средното време се увеличава драстично -  $78 \pm 50,23$  ч.

**Табл. 14.** Средно време за експулсия за метод балон катетър на тежест, считано от началото на процедурата до експулсията на плода, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	78,05	50,23	71,58	67,50

В различните гестационни срокове средното време варира, но тези разлики не са статистически значими ( $\chi^2=2,043$ ;  $p=0,564$ ). На следващата таблица е представено средното време за експулсия в групите според гестационния срок.

**Табл.15.** Средно време за експулсия, според гестационния срок, за метода балон катетър на тежест (от инсерция на балон катетъра), в часове

Гестационен срок	Брой случаи	Средно време	SD	Minimum	Maximum
13-15	6	<b>27,21</b>	9,6	9,58	36,08
16-18	18	<b>29,47</b>	41,8	5,83	175,83
19-20	20	<b>29,79</b>	34,71	1,16	119
21-22	23	<b>20,73</b>	22,69	2,25	106,83

Средното време за експулсия е сравнимо с наличните данни в литературата [144]. Съобразно клиничните наблюдения, се очакваше с нарастване на гестационния срок, времето за експулсия да нараства. Такива са и съобщенията в литературата - Gomez установява увеличаване на средното време за експулсия с 4 часа след 20 г.с. [111]. В настоящото проучване, това е практически вярно до 20 г.с. След този срок, анализът показва скъсяване на средното време. Отдаваме това на относително по-високата чувствителност към окситоцин в 21 - 22 г.с., сравнено с по-ранни срокове – 13 - 18 г.с.

Тази чувствителност обаче, както и броят окситоцинови рецептори, търпи много големи индивидуални вариации. В тази връзка, приложението на простагландини и в частност мизопростол, вместо окситоцин би оптимизирало процедурата. Матката е чувствителна към простагландини през цялата бременност и те, респективно, предизвикват ефективна контрактилна дейност независимо от срока, подпомагайки така действието на балона.

Успеваемостта в рамките на 24 часа е 61,2% (41/67), а в рамките на 48 часа - 85,1% (57/67). При 14,9% (10/67) от пациентките процедурата е продължила повече от 48 часа, с максимално време за експулсия от 9 дни.

При шест пациентки се е наложила повторна апликация на балон катетър, след експулсия на първия балон, не последвана от експулсия на плода. При една от тях бременността е завършила с инструментална екстракция на плода четири дни след изпадане на втория балон катетър и на 13-ти ден от началото на прекъсването.

10,6% (8/75) от всички случаи, при които е приложен балон катетър, са били неуспешни и са завършили с друг метод – 7 - едноетапно и 1 - с приложение на простагландин Е2 след експулсия на балона. Причина за това, в преобладаващия брой случаи, е била липсата на ефективност (6/8), и в два случая (2/8) - обилно кървене, налагащо прекъсване на бременността по спешност. В пет от тези случаи (5/8), балон катетър е бил приложен вторично, поради неуспех на първично стартирания индукционен метод. Налични проучвания цитират сходен процент неуспешни индукции при приложение на балон катетър на тежест - 10,1% [48].

Наблюдават се големи вариации в режима на приложение на самия метод. Това се дължи на различните виждания на отделните специалисти и различните клиници в болницата. Наблюдават се вариации в размера на използвания фолиев катетър. Забелязва се стремеж да се използва възможно най-големият наличен номер катетър, например Ch 50. Отчита се, че това не е правилно. Номерът на катетъра, съответства на неговия диаметър - на напречното сечение на самия катетър. Например: Ch 16 има сечение на катетъра 5,3 mm, докато Fr 45 има сечение от 15,0 mm (равнозначно на едни пръст разширение при вагинален преглед), като вместимостта на балона и на двата обичайно е 30 – 50 ml. Поставянето на катетър с голям номер (респективно и голям диаметър) травмира шийката и обикновено е технически трудно при липса на разширение. Още повече, за постигане на максимално разширение на цервикалния канал след изпадане на катетъра, значение има диаметърът на балона му в раздуто състояние, а не напречното

сечение на самия катетър. Раздуването на балона в пъти над вместимостта му - например със 70 - 80 ml разтвор (при вместимост 10 или 30 ml), каквато е практиката, променя формата на балона и я прави цилиндрична, което всъщност намалява диаметъра. Всичко това обезсмисля поставянето на голям номер балон катетър. Аплицирането на такъв или на специфичен катетър с два балона (напр. Робинсън) не дава очакваното скъсяване на времето за експулсия и повишаване на ефективността [158]. Трябва да се отбележи, че целта на поставяне на балон катетъра е дразнене на долния полюс на околоплодния мехур и долния утеринен сегмент, и в следствие стимулиране продукцията на ендогенни простагландини и разширение, а не само чисто механична дилатация на цервикалния канал. В достъпните съобщения за приложение на метода по света, най-големият използван балон катетър е с номер Ch 18 [144].

Вариабилен е и режима на окситоцинова стимулация. В преобладаващия процент, инсерцията на балон катетър на тежест се съчетава в едновременна окситоцинова стимулация. Има случаи, при които окситоцин е бил включван след фиксиран интервал от време (2 ч. и 30 мин.), при изпадане на балона или при започване на контракции. Отлагането на окситоциновата стимулация удължава значимо общото време на манипулацията, което е неблагоприятно. За окситоцинова стимулация би следвало да се прилага разтвор на 10 E Охутосин в 500 ml NaCl 0,9%, в покачващи се дози, поради недостатъчния брой окситоцинови рецептори в този срок. Някои лекуващи лекари са предпочели 5 E Охутосин в 500 ml NaCl 0,9%, което се явява много ниска доза. Не е възприета фиксирана скорост на капковата инфузия. Сваляне на катетъра се предприема често неоправдано, например поради липса на контракции или поради бурна родова дейност без изпадане на катетъра.

Няма убедителни данни, че подготовката на маточната шийка с простагландини преди поставянето на балон катетъра, води до скъсяване на интервала индукция-аборт. Предходни проучвания сочат, че подготовката на маточната шийка с простагландин E2 води до удължаване на общото време на манипулацията и не скъсява интервала от инсерцията на балона до експулсията на плода [4]. Според други автори подготовка с простагландин E2 преди инсерция на балон катетър е ефективна при раждали жени и не повлиява продължителността на интервала индукция-аборт при нераждали [15]. В рамките на настоящето проучване балон катетър без подготовка на шийката е бил поставен в много малък брой случаи (9/67), за да може да се направи значим извод за ефективността ѝ. Клиничното впечатление е, че няма съществена разлика в протичането

на прекъсването с или без подготовка на шийката, във вида, в който тя е провеждана. В извадката от случаи без подготовка има първескини, експулсирани в рамките на 10 часа (8,33 ч.), както и жени с предходно нормално раждане, при които са били нужни повече от 24 часа (31,25 ч.). Едновременното приложение на простагландин и балон катетър не е установена практика в болницата.

Въпреки клиничното убеждение, че предходно нормално раждане се свързва с по-кратко време за експулсия, такава статистически значима закономерност не се установи в рамките на проучването. Не се установи и връзка между предходно вагинално раждане и процента успеваемост за 24 часа ( $\chi^2=2,952$ ;  $p=0,566$ ).

**Табл. 16.** Средно време за експулсия с метода балон катетър (от инсерцията на балон катетъра), според паритета, в часове

	Брой	Средно време	SD	Интерквартилен размах
Нераждали	29	29,12	36,73	173,58
Нераждали с аборт	6	8,21	5,6	15,83
Раждали PV	21	24,78	23,75	107,25
Раждали SC	11	32,03	37,03	114

Средната регистрирана кръвозагуба за метода е  $198,88 \pm 110,64$  ml, минимална – 75 ml. и максимална регистрирана кръвозагуба от 800 ml. При една пациентка (1,5%, 1/67) се е наложило кръвопреливане, поради субатония, при нея се е наложило поставяне на маточно-влагалищна тампонада.

Мануална екстракция на плацента се е наложила при една пациентка (1/67; 1,4%). Всички пациентки, съобразно протокола на болницата, са имали инструментална ревизия на маточната кухина.

Обезболяване в групата са получили 25,4% от пациентките (17/67). От тях, при две пациентки е било приложено епидурално обезболяване.

Фебрилитетът не е очакван страничен ефект на метода. Той е по-скоро алармиращ признак на инфекция. Регистриран е при 4/67 пациентки или 6%. При тях общата продължителност на процедурата е била между 71 и 109 ч. (т.е. между 3 и 4,5 дни).

В литературата има оскъден брой проучвания на метода с балон катетър на тракция. В едно проучване от 2005 год. методът е приложен върху 100 жени, 14 - 28 г.с. [144]. Използван е 18 Ch балон, закачен за тежест от 500 ml физиологичен серум, оставена да виси от кревата на пациентката, осигурявайки постоянна тракция. С инсерцията на балона е започвана окситоцинова инфузия, която е продължавала до

експулсия на балона и плода или в продължение на 5 часа, ако катетърът не се експулсира, като в тези случаи той е бил свален и протоколът е бил повтарян на следващия ден. В 59% от случаите експулсията е станала след първата апликация на балона, в 35% след втората апликация и в 6% след третата апликация на балон катетър. Средното време за експулсия в часове за пациентките в 14 – 17 г.с. е  $32,7 \pm 8,02$  ч., в 17 - 20 г.с. -  $26,5 \pm 5,12$  ч. и в 20 - 23 г.с. –  $21,48 \pm 10,85$  ч. Установява се статистически значима обратна корелация с гестационната възраст и липса на корелация между паритета и успеваемостта или средното време [144]. Друго проучване от 2012 год. разглежда съвместното приложение на балон катетър на тежест и мизопростол, и го сравнява със самостоятелното приложение на мизопростол [209]. Включени са 50 жени между 13 и 23 г.с. Установява се значимо скъсяване на времето за експулсия в комбинираната група -  $15,6 \pm 4,9$  ч., сравнено с  $21,9 \pm 5,4$  ч. в групата със самостоятелно приложение на  $400 \mu\text{g per vaginam}$  мизопростол на всеки 4 часа, до 4 апликации. Успеваемостта в рамките на 24 часа е била 94% за комбинираната група и 55% за групата със самостоятелно приложение на мизопростол. Аплицираният балон катетър е бил раздуван с 30 ml физиологичен серум при жени до 20 г.с. и с 50 ml - след 20 г.с. В последствие окачван на тежест - банка физиологичен разтвор с количество според гестационния срок - 250 ml за 13 - 17 г.с., 300 ml – за 18 – 20 г.с. и 500 ml за бременност над 20 г.с. Окситоцин i.v. е включван 4 часа след последната апликация на мизопростол в двете групи и всяка пациентка е получила 20 IU окситоцин и.в. при експулсията на плода за подпомагане сепарирането на плацентата. С нарастване на гестационния срок, авторите отчитат увеличаване на времето за експулсия и намаляване на успеваемостта в рамките на 24 часа, което е много по-сигнификантно за групата със самостоятелно приложение на мизопростол. Авторите заключават, че приложението на фолиев катетър, с балон раздут с 30 ml физиологичен разтвор, подобрява ефективността на самостоятелното вагинално приложение на мизопростол в доза от  $400 \mu\text{g}$  като скъсява времето за експулсия без значимо да увеличава честота на страничните ефекти [209]. Друго проучване, със сходен дизайн, постига средно време за комбинирания метод - мизопростол  $400 \mu\text{g per vaginam}$  на всеки 4 часа + балон катетър -  $7,5 \pm 1,25$  ч., за групата със самостоятелно приложение на мизопростол –  $11,76 \pm 1,63$  ч. и за групата с балон катетър на тежест –  $19,76 \pm 1,52$  ч. ( $p < 0.001$ ). Регистрирана е 100% успеваемост и липса на сериозни усложнения [198]. Проучване от Йордания сравнява балон катетър на тежест, без тежест и приложение на ПГ E2 при бременни между 15 и 30 г.с. с Foetus mortus или фетална аномалия. Използват 14 Ch балон катетър с балон раздут с 40 ml., в групата с тежест за целта е използвана

банка 500 ml физиологичен серум с непрекъсната тракция. Постигнато е средно време за експулсия от 14,2 ч. за балон катетър на тежест и 16,5 ч. без тежест и успеваемост съответно от 89,9% и 83,5%. При приложението на ПГ Е2 се постигат по-добри резултати. Авторите заключават, че балон катетърът, особено с добавена тракция, е безопасен ефективен и рентабилен метод, подходящ за случаите, когато ПГ Е2 не е наличен или липсва опит с приложението му [48].

#### IV.3.2. Приложение на Риванол (Ethacridine lactate)

Методът намира приложение при ограничен брой случаи. Използван е като метод за прекъсване при 1,26% (4/315) от случаите в проучването. От тях 50% (2/4) са нераждали и 50% (2/4) имат предходно нормално раждане, всички пациентки са във възрастовата група 20 - 34 год. При 75% (3/4) индикация за прекъсване на бременността е фетална малформация и при 25% (1/4) – загинал интраутеринно плод.

Постигнатото средно време  $43,47 \pm 22,71$  часа.

*Табл. 17. Средно време за експулсия за екстраамниално приложение на риванол, в часове.*

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	43,47	22,71	35,04	39,02

Успеваемостта в рамките на 24 часа е нулева. 75% (3/4) от пациентките са експулсирани в рамките на 48 часа, а максималното време за експулсия е 76,83 ч. При две пациентки контракциите са подпомогнати с окситоцин, при една пациентка катетърът е останал в продължение на три дни, след което са приложени простагландини за подпомагане на контракциите.

Средната кръвозагуба е  $162,5 \pm 75$  ml., минималната – 100 ml, максималната – 250 ml. При нито една пациентка не се е наложило кръвопреливане. Обезболяване е приложено при 25% (1/4) от пациентките. Фебрилитет не е бил регистриран в нито един случай, нито значими странични реакции.

Броят на пациентките в тази група е изключително малък. Това е обяснимо, тъй като методът е морално остарял и има редица недостатъци на фона на съвременните методи. Невъзможно е да правят каквито и да било изводи на базата на 4 случая, но е факт, че те съществуват. Методът е бил избор на лекуващия лекар. Не се намира конкретна индикация, насочила избора към този метод. Факт е, че всички случаи са

завършили успешно и без сериозни странични ефекти, но това е по-скоро следствие на малкия брой, от колкото на характеристиките на метода. Минималното време в тази група е 27 ч., което се оценява като неприемливо голяма продължителност. Персистенцията на катетъра в маточната кухина носи риск от инфекциозни усложнения. Високорисково е и самото въвеждане на токсичен разтвор, какъвто е риванолът, в екстраамниалното пространство. Според препоръките на СЗО, методът е остарял и би следвало да бъде изместен от други, по-подходящи методи в съвременната практика. В световен мащаб, риванолът все още намира място като средство за прекъсване на бременност във втори триместър. В Китай, например, интраамниалното приложение на риванол е рутинен метод за прекъсване на бременност във втори триместър още от 70-те години на миналия век [130]. Проучване от 2006 год. дава средно време за експулсия след интраамниално приложение на риванол от 40,5 ч. и успеваемост от 93%. Изтъква ниската цена като предимство на метода [56]. Друго проучване от 1990 год., с екстраамниално приложение на Риванол постига успеваемост от 92% и средно време за експулсия от 35 ч. Изтъкват се сходни предимства на метода [54].

#### **IV.3.3. Самостоятелно приложение на окситоцин**

Окситоцин е приложен като самостоятелен абортифагент при 1,9% (6/315) от случаите в проучването. От тях 83,3% (5/6) са нераждали и 16,7% (1/6) имат предходно вагинално раждане. 33,3% (2/6) от пациентките са на възраст между 20 и 34 години и 66,7% (4/6) -  $\geq 35$  год. При 66,7% (4/6) индикацията за прекъсване на бременността е ППРОМ и при 33,3% (2/6) - фетална малформация.

Самостоятелното приложение на окситоцин във втори триместър има ниска ефективност поради малкия брой рецептори в миометриума в този срок [30]. Множество фактори действат синергично, привеждайки матката в състояние на покой през втория триместър на бременността. Така окситоцинът, доказано ефективен утерокинетик към края на бременността, като самостоятелен абортифагент във втори триместър трудно предизвиква регулярна, ефективна контрактилна дейност. За това се изисква приложение на високи, покачващи се дози. Същевременно, той няма никакъв ефект върху маточната шийка, която обичайно е силно незряла в този срок. За преодоляване съпротивата на ригидната маточна шийка са необходими продължителни, регулярни контракции и респективно продължителна окситоцинова стимулация. Това, от своя страна, носи рискове от усложнения, както от бурната контрактилна дейност, която може да доведе до маточна руптура, така и от продължителната инфузия на окситоцин. Окситоцинът има

изразен антидиуретичен ефект. Инфузия на големи количества разтвори, паралелно с окситоциновото приложение, особено за дълъг период от време създава реален риск от водна интоксикация с клинична проява хипонатриемия. За предотвратяване на това усложнение се препоръчват високо концентрирани инфузии, за кратки периоди от време с интервали, между тях, даващи възможност за диуреза.

Всички тези фактори водят до повишена предпазливост при използването на окситоцин като самостоятелен абортифагент. Обикновено се започва с ниска доза, която се титрира до ефект. На практика, обаче, това води до много индивидуална скорост на инфузията и обща доза окситоцин, много по-ниска от ефективната за този срок. Резултатът е силно протрахиране на прекъсването с този метод. Както сочат цифрите в началото на тази глава, с метода са прекъснати много малък брой жени в болницата в рамките на обхванатите 5 години. Разбира се, тук не се взимат под внимание многото случаи, в които окситоцин е прилаган с цел подпомагане на контрактилната дейност в рамките на методи, с друг основен абортифагент, или за намаляване на кръвозагубата след експулсия на плода и плацентата.

В рамките на този метод, постигнатото средно време е  $32,27 \pm 22,96$  ч.

**Табл. 18.** Средно време за експулсия за самостоятелно приложение на окситоцин, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	32,27	22,96	26,04	37,73

Успеваемостта в рамките на 24 часа е 50% (3/6). 83% (5/6) от пациентките са експулсирани в рамките на 48 часа, а при 16,7% (1/6) са били необходими повече от 48 часа. Максималното време за експулсия е 72 ч.

Средната кръвозагуба е  $133,33 \pm 93$  ml., минималната – 50 ml, а максималната – 300 ml. При нито една пациентка не се е наложило кръвопреливане. Обезболяване е приложено при 16,7% от пациентките (1/6). Фебрилитет е бил регистриран в един случай, не са регистрирани други значими странични реакции.

Броят на пациентките в тази група е изключително малък. Режимът на окситоцинова инфузия подлежи на оптимизиране. Прилагането на ниско дозирана продължителна инфузия не само е неефективно, но и носи реален риск (водна интоксикация). В световната литература (Williams Obstetrics XXIII ed.) [136] високо

дозиран окситоцинов режим е описан като високо ефективен и цитираното средно време за експулсия е  $8,2 \pm 5,1$  ч. [136,212]. Приемаме, че сериозното разминаване с настоящите резултати се дължи на ниските дози окситоцин, както и на малкия брой случаи, на базата на които не могат да се направят значими изводи. Липсата на статистическа значимост обаче, не изключва наличието на клинична такава. И на тази база се налага извода, че промяна в настоящия предпазлив инфузионен режим би довела до драстично повишаване на ефективността и намаляване на средното време.

#### IV.3.4. Приложение на простагландин E2

Простагландин E2 е прилаган в период на липса на друг медикамент за индукция на аборт във втори триместър, при общо 14,92% (47/315) от пациентките. От тях 51,06% (24/47) са нераждали, 27,7% (13/47) са с предходно вагинално раждане и 21,3% (10/47) са с предходно цезарово сечение. 66% (31/47) са на възраст 20 – 34 год., 31,9% (15/47) са  $\geq 35$  год. и 2,1% (1/47) -  $\leq 19$  год. При 55,3% (26/47) индикацията за прекъсване на бременността е фетална малформация, при 31,9% (15/47) - Fetus mortus и при 12,8% (6/47) - ППРОМ.

В рамките на метода е прилаган единственият наличен към момента продукт - вагинални таблетки от 3 mg (препоръчаната единична доза за втори триместър е 20 mg). Препаратът е прилаган успешно за индукция на раждане и с него има натрупан клиничен опит. Поради това, той настойчиво е прилаган за индукция на аборт. Дозата от 3 mg, обаче, е в пъти по-ниска от препоръчаната за втори триместър. Респективно броя приложени приложения е обезкуражаващо голям, такава е и продължителността на процедурата. Средното време за експулсия в тази група е  $40,17 \pm 28,75$  ч.

**Табл. 19.** Средно време за експулсия за приложение на ПГ E2, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	40,17	28,75	34,33	25,83

Максималният интервал индукция-аборт е 122,16 ч. или 5 дни.

Успеваемостта в рамките на 24 часа е 29,8% (14/47), в интервала между 24-тия и 48-мия часа са експулсирани 46,8% (22/47) и респективно успеваемостта в рамките на 48 часа е 76,6% (36/47). При 23,4% (11/47) от случаите са били необходими повече от 48 часа за експулсия. Вагиналните таблетки са прилагани интрацервикално или в заден влагалищен свод, без това значимо да повлиява ефективността. Средният брой

апликации е 3,7, а максималният - 13. В 40% от случаите е имало паралелна окситоцинова инфузия. В рамките на този метод има най-много жени с протрахирана експулсия.

При 32 случая, в хода на приложение на простагландин E2, е взето решение за смяна на метода с балон катетър на тежест поради липса на прогрес, въпреки регулярното приложение и, в повечето случаи, използването и на окситоцин. В един от тези случаи, балонът е аплициран на девети ден от стартиране на простагландиновите апликации, след 12 приложени дози. В три случая се е наложило едноетапно прекъсване поради обилно кървене в хода на приложението на простагландин E2. Това прави общият брой случаи на първично избран абортифациент простагландин E2 - 82. От тях, бременността е прекъсната успешно с този метод едва в 57% (47/82).

В литературата има съобщения за разнообразни режими, основно разработвани преди масовото навлизане на мизопроустол в практиката. В едно проучване, приложение на 6 mg на 6 часа, до максимална доза от 24 mg, при бременности от 13 до 28 г.с. постига успеваемост 66,6% за 24 часа и странични ефекти в 46,6%. Авторите заключват, че методът е ефективен, но скъп и може да изисква високи дози [169].

Колектив от Йордания съобщава за прилагане на дози от 3 mg интрацервикално или в заден влагалищен свод, на 6 часа, до максимум 4 апликации или до постигане на *Bishop score* над 5, когато е стартирана окситоцинова инфузия. Методът е приложен на 88 пациентки в срок 15 - 30 г.с. Постигнато е средно време от 11,5 ч. и успеваемост от 92% [48]. Постигнатите значимо по-добри от тези в настоящото проучване могат да бъдат обяснени само с по-високата граница на гестационния срок и рутинната окситоцинова инфузия след четвъртата простагландинова апликация (средна гестационна възраст за метода ПГ E2 в рамките на настоящето проучване е 18,7 г.с.).

Средната кръвозагуба за метода е  $150,43 \pm 74$  ml., минималната - 50 ml. В един случай е регистрирана кръвозагуба от 300 ml, в два - от 400 ml, което е и максималната регистрирана кръвозагуба, като при един от тези два случая вероятно реалната кръвозагуба е била по-голяма, тъй като е регистриран спад на хемоглобина с 39 g/l. Регистрирана е една лацерация на шийката, извършена е трахелорафия.

Фебрилитет е регистриран при 4,3% (2/47) от пациентките. Обезболяване е било необходимо при 17% (8/47). Отдаваме тези ниски проценти на ниската дневна доза приложен медикамент.

С натрупването на опит с препаратите във втори триместър се установява, че неговата успеваемост, времетраене и рентабилност в наличните дози и схеми на приложение не са оптимални. От момента, в който стават налични други алтернативи за този срок, методът е изоставен.

#### **IV.3.5. Приложение на 15-methyl-PGF<sub>2</sub>α (Carboprost)**

15-methyl-PGF<sub>2</sub>α е лицензиран за прекъсване на бременност във втори триместър и от момента на неговата наличност в страната интересът към него е голям. Приложен е при 12,38% (39/315) пациентки. При 64% (25/39) от тези пациентки е прилаган интрамускулно с добър терапевтичен отговор, но с изразени и чести странични ефекти, и висока необходима доза. Това, на фона на високата му цена, се оказва сериозна пречка за широкото му приложение. С цел намаляване на общата приложена доза се започва интраутеринно екстраамниално приложение. То е приложено при останалите 36% (14/39) от пациентките, при които бременността е прекъсната с *carboprost*. При този път на аплициране се отчитат и значимо по-малко странични ефекти. Екстраамниалното приложение включва въвеждането на фолиев катетър и продължителна трансцервикална интраутеринна екстраамниална инфузия на разтвор на карбопрост във физиологичен серум. Въпреки известната инвазивност, методът се понася много добре от пациентките. Вероятно причина за това е липсата на сериозен дискомфорт и болка само в продължение на няколко часа, непосредствено преди самата експулсия. Пациентката не е имобилизирана, както при метода с балон катетър на тежест и няма повръщане и разстройство, много типични за интрамускулното приложение на карбопрост.

##### **IV.3.5.1. Приложение на 15-methyl-PGF<sub>2</sub>α интрамускулно.**

Методът е приложен при 7,93% (25/315) от случаите в проучването. От тях 72% (18/25) са нераждали, 20% (5/25) имат предходно вагинално раждане и 8% (2/25) имат предходно цезарово сечение. 68% (17/25) са във възрастовата група 20 – 34 год., 24% (6/25) -  $\geq 35$  год. и 8% (2/25) – са  $\leq 19$  год. възраст. При 88% (22/25) индикацията за прекъсване на бременността е фетална малформация, при 8% (2/25) – интраутеринно загинал плод и при 4% (1/25) – ППРОМ.

Медикаментът е прилаган в доза от 0,25 mg интрамускулно на 4 часов интервал. Проведена е подготовка на маточната шийка с простагландин Е<sub>2</sub>, с една до три таблетки вагинално, на 4 часа. Приложени са до 5 и.м. апликации карбопрост, след което, при неосъществена експулсия, е включена окситоцинова стимулация. Отчитаме, че поради

непостоянна наличност на медикамента, при някои пациентки окситоцинова стимулация е включена след втората или третата апликация на карбопрост. В случаите, когато режима на мускулни апликации е спазен, се наблюдава развитие на регулярна контрактилна дейност и срочна експулсия на плода и придатъците. Нямаме клинично впечатление за ефективност на подготовката с простагландин E2. По-продължителна подготовка не е свързана с по-кратко време за експулсия. Малкият брой случаи в тази група са недостатъчни за оформяне на статистически значими изводи. Постигнатото средно време е  $31,14 \pm 26,11$  ч.

**Табл. 20.** Средно време за експулсия при интрамускулно приложение на ПГ F2 alpha, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	31,14	26,11	31,33	26,92

Успеваемостта до 24 часа е 36% (9/25), успеваемостта за 48 часа е 88% (21/25). При 12% (3/25) са били необходими повече от 48 часа за експулсия. При три пациентки е започнато интрамускулно приложение на карбопрост и след третата апликация, поради липса на ефективност, е взето решение за промяна на метода с балон катетър. Те са класифицирани като неуспех на метода и представляват 10,7% (3/28) от всички случаи, които са стартирани с този абортифициент.

Проучване на *Borgida et al* постига успеваемост в рамките на 24 часа от 69% и по-малко главоболие, втрисане и фебрилитет от приложението на простагландин E2, който има по-висока успеваемост [58].

Средната кръвозагуба за метода в рамките на проучването е  $156,80 \pm 60,19$  ml., минималната – 50 ml, максималната – 300 ml. Не се е налагало кръвопреливане при нито една пациентка. Обезболяване под формата на интрамускулна, интравенозна или субкутанна апликация на медикаменти е приложено при 24% (6/25) от пациентките. При една от тях е приложен морфин субкутанно с отличен аналгетичен ефект.

Фебрилитет е регистриран при една пациентка. Всички пациентки са имали разстройство, при 80% (20/25) е регистрирано гадене и повръщане. Тези странични ефекти са били с различен интензитет на изразеност, който не подлежи на обективна регистрация. При една пациентка, регистрирахме повече от десет воднисти изхождания за времето на интервала индукция-аборт.

Отчитаме, че методът има известни недостатъци, сред които основни са изразените гастроинтестинални странични ефекти и високата цена. Но при приложение на достатъчен брой последователни интрамускулни апликации, той е високо ефективен и удачен резервен метод, при неуспех на друг абортифагент. Този извод се подкрепя и от други автори [11].

#### **IV.3.5.2. Приложение на 15-methyl-PGF2 $\alpha$ интраутеринно екстраамниално.**

Методът е приложен при 4,44% (14/315) от случаите в проучването. От тях 42,9% (6/14) са нераждали, 35,7% (5/14) имат предходно вагинално раждане и 21,4% (3/14) имат предходно цезарово сечение. 64,3% (9/14) са във възрастовата група 20 – 34 год., 21,4% (3/14) са  $\leq$  19 год. възраст и 14,3% (2/14) – са  $\geq$  35 год. При всички случаи индикацията за прекъсване на бременността е фетална малформация.

Медикаментът е прилаган в доза от 0,5 mg в 500 ml NaCl 0,9% в продължителна инфузия със скорост 20 капки/минута. Проведена е подготовка на маточната шийка с простагландин E2, три таблетки вагинално, през 4 часа в предходния ден. След края на инфузията е включвана окситоцинова стимулация.

Постигнатото средно време е  $27,08 \pm 20,5$  ч.

**Табл. 21.** Средно време за експулсия при екстраамниално приложение на ПГ F2 alpha, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	27,08	20,50	22,75	26,94

Минималното отчетено време за експулсия е 6,75 ч., а максималното 79,5 ч. Отчитаме, че при пациентките, при които експулсия не е станала в рамките на или скоро след края на инфузията, тя е станала доста след това, т.е. експулсията се е протрахирила. Вероятно с корекция на режима и продължаване на инфузията, с превключване на следващи банки до експулсия, прекъсването би било по-кратко. Този недостатък бе отчетен в хода на натрупване на опит с метода, но корекция не бе възможна поради технически и организационни причини.

Постигната успеваемост за 24 часа е 57,1% (8/14), за 48 часа - 85,7% (12/14). При 14,4% (2/14) са били необходими повече от 48 часа за експулсия. Всички пациентки, при които е бил стартиран метода, са експулсирали без необходимост от приложение на друг метод.

Средната кръвозагуба е  $157,14 \pm 78,09$  ml., минималната – 50 ml, максималната – 300 ml. Не се е налагало кръвопреливане при нито една пациентка. Всички пациентки са ревизирани инструментално след експулсията, съобразно протокола на болницата за прекъсване в този срок. На практика, обаче, това не винаги е клинично необходимо. Продължителната инфузия в екстраамниалното пространство води до нарушаване на връзката между околоплодните мембрани и маточната стена, и в големия процент от случаите, при запазени околоплодни мембрани, експулсията става *in toto*. В тези случаи обичайно кръвозагубата е минимална.

Обезболяване е приложено при 21% (3/14) от пациентките. При една е приложен опиоиден аналгетик, при другите две – спазмолитик.

Фебрилитет не е регистриран при нито една пациентка. Не са регистрирани гастроинтестинални странични ефекти. Не са регистрирани инфекциозни усложнения.

Проучване от 1998 год. с екстраамниално интраутеринно приложение на болуси от 1 mg простагландин F2 alpha на всеки час за 6 часа, през 18 Ch фолиев катетър, отчита средно време за експулсия от  $20,83 \pm 16,82$  ч. и 11% неуспех на метода (случаи, при които е бил необходим друг метод за прекъсване на бременността) [160]. Друго проучване от същата година сравнява екстраамниалното приложение на Pg F2 alpha с интрацервикално приложение на мизопропростол. Съобщава значимо по-дълго средно време за експулсия в първата група -  $16 \pm 5,9$  часа, на фона на  $10,3 \pm 4$  часа за мизопропростол, по-нисък процент комплетни аборти и значимо по-изразени странични ефекти за Pg F2 alpha [106]. Друго проучване от 2010 год. постига сходни резултати [137]. Екстраамниалното приложение на простагландин F2 alpha с абортивна цел започва през 1972 год. Съвременните проучвания с този метод са оскъдни на брой поради широкото повсеместно разпространение на мизопропростол.

В заключение, методът е успешен и рентабилен, на базата на клиничните наблюдения и въпреки малкия брой случаи. Все пак, той има известен инвазивен характер и остава на заден план с навлизането на мизопропростол в клиничната практика като ефективен и неинвазивен метод.

#### **IV.3.6. Приложение на простагландин E1- Misoprostol.**

Мизопропростол се използва широко в акушеро-гинекологичната практика от края на 90-те години на миналия век. Приложението му с абортивна цел във втори триместър

е извън кратката характеристика на наличните продукти (*off label*) в повечето държави и се основава на препоръки, базирани на доказателства [26,27,60,109,129,194,238]. Така, протоколите на приложение варират според държавата, болницата и дори конкретния специалист [75].

В текущото проучване, методът е приложен при 26,98% (85/315) от случаите. От тях 54,11% (46/85) са нераждали, 32,9% (28/85) имат предходно вагинално раждане и 12,9% (11/85) имат предходно цезарово сечение. 65,9% (56/85) от жените са във втората възрастова група – 20 – 34 год., 31,8% (27/85) са над 35 год. вкл. и 2,4% (2/85) са до 19 год. възраст вкл. При 72,9% (62/85) индикация за прекъсване на бременността е малформация на плода, при 16,5% (14/85) – загинал интраутеринно плод и при 10,6% (9/85) – ППРОМ.

Простагландин E1 (мизопроустол) е прилаган в доза от 400 µg, вагинално, на 4 часов интервал, до максимум 5 последователни апликации. Положени са максимални усилия за спазване на тази схема. Поради специфичния характер на работата в болницата (сменен 24-часов режим), при някои пациентки в проучването режимът на приложение е нарушаван или прекъсван. Причина за това е индивидуално решение на главния лекар на смяна, поради появили се странични ефекти или опасение от обилно кървене при ефективна контрактилна дейност след простагландиновото приложение. В тези случаи е поставен въпроса дали такива пациентки да останат в проучването. Включени са случаите, при които отклонението е било минимално и бременността е прекъсната без приложение на друг абортифациент. Наблюдаваните модификации на режима, особено значимите такива, при пациентките отпаднали поради тази причина от проучването, позволиха да се оформят следните клинично значими наблюдения. Удължаване на 4-часовия интервал на приложение води до удължаване на времето за експулсия без значими ползи. Предприемането на „почивка“ от приложението на простагландина е безпредметно и увеличава риска от инфекциозни усложнения, който е неизбежен при продължителни процедури. Относно протичането на самата индукция, регулярни маточни контракции обикновено започват след втората простагландинова апликация. С напредване на разширението околоплодния мехур започва да “бомбира”, както при вагинално раждане в по-късни срокове. В този момент, амниотомия не е препоръчителна, тъй като интактният околоплоден мехур оказва известен натиск върху ОИСС. В тези ранни срокове обикновено липсва добре оформена предлежача част, която да приляга към шийката. Не рядко предлежат дребни части, често предлежи седалище. Спонтанно

изтичане на околоплодните води преди достигане на разширение, достатъчно за експулсия на плода, удължава процедурата. При интактен околоплоден мехур, с достигане на необходимото разширение, при ограничаване на излишни мануални вмешателства, експулсията на плода и околоплодните мембрани обикновено става *in toto*.

Постигнатото средното време за експулсия на пациентките в тази група е  $14 \pm 7,27$  ч.

**Табл. 22.** Средно време за експулсия при самостоятелно приложение на ПГ Е1-мизопроствол, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	14	7,27	13	11,33

Постигната успеваемост в рамките на 24 часа е 90,6% (77/85) и 100% (85/85) в рамките на 48 часа.

При 6 пациентки е провеждана подготовка на маточната шийка с простагландин Е2. Това увеличава продължителността на процедурата с до 24 часа, увеличава значимо дискомфорта за пациентките, както и риска от инфекциозни усложнения при многобройни вагинални приложения на медикаменти и прегледи. След тази подготовка на маточната шийка, не се установява статистическо значимо скъсяване на интервала индукция-аборт, смятана от първата апликация на простагландин Е1 до експулсията [4]. Към такава подготовка се е пристъпвало при стартиране на приложението на метода, поради страх от бурна контрактилна дейност при затворен цервикален канал. С натрупването на опит, се установява, че мизопроствол води до размекчаване на шийката и дилатация на цервикалния канал едновременно с предизвикването на маточни контракции. Това е и описания в литературата ефект на медикамента. Следователно, подготовка на шийката преди приложение на мизопроствол е безпредметна, а още повече, както се установява, и неефективна. Самият мизопроствол има по-изразен ефект върху маточната шийка от простагландин Е2 и F2alpha [30,152,219]

При три случая (3,29%, 3/91), приложението на простагландин Е1 не е довело до прекъсване на бременността и се е наложило поставяне на балон катетър. В тези случаи простагландинът е прилаган в доза от 200  $\mu\text{g}$  на 6 часов интервал, с почивки през нощните часове и 2 до 4 апликации дневно. Отчитаме, че един такъв твърде вариабилен режим не е препоръчителен. Известно е, че ниско дозови режими с големи интервали на

приложение имат ниска успеваемост [91]. При три случая е започнало обилно кървене в хода на приложение на мизопростол и се е наложило едноетапно прекъсване. Те представляват 3,29% (3/91) от пациентките, при които е прилаган простагландин E1 и 0,95% (3/315) от всички пациентки, включени в проучването. Това прави общо шест пациентки (6/91), при които се е наложила смяна на метода, и 6,59% неуспех на самостоятелното приложение на мизопростол.

Проучването на базата на литературната справка, показва приложение на мизопростол в дози между 200 и 800 µg, на интервали от 3 до 12 часа. Факторите при избора на конкретен дозов режим са многобройни, включително и ограничена наличност. Описаните в литературата дозови режими се различават основно по постигнатото средно време за експулсия (интервал индукция-аборт) и страничните ефекти, които са доказано дозозависими. Всички цитирани режими имат относително висока успеваемост. Големи дози и малки интервали на приложение имат кратко време за експулсия и висока обща приложена доза простагландин, респективно повече странични ефекти. Малки дози, приложени на големи интервали, имат дълго време за експулсия, но ниска обща необходима доза и по-малко странични ефекти. Тъй като общата продължителност на процедурата е пряко свързана с риска от усложнения, болката и кръвозагубата, стремежът е към възможно най-кратък интервал индукция-аборт при приемлива честота на странични ефекти.

Препоръчвани режими за приложение на мизопростол като самостоятелен абортифагент са 400 µg вагинално или сублингвално на всеки 3 часа до 5 последователни апликации (СЗО). С цитирания режим - 400 µg *per vaginam* на всеки 3 часа, в проучване на Wong и колектив, при бременни в 14 - 20 г.с., се постига средно време за експулсия от 14,1 часа и успеваемост в рамките на 24 часа от 80% (91% в рамките на 48 часа). Цитираните резултати са сходни с постигнатите в настоящето проучване [243]. Друго проучване - на Herabutya и колектив от 2005 год., сравнява режим от 600 µg вагинално на 6 часа и на 12 часа, при бременни в 14 - 26 г.с. Постига се успеваемост за 24 часа от 74% и 67%, респективно при интервал на 6 и на 12 часа [125].

С по-ниски дози – 200 µg *per vaginam* на всеки 6 часа, при бременни между 14 и 22 г.с., Dickinson *et al* постигат средно време за експулсия от 16,9 ч. и успеваемост за 24 часа от 75% [88].

**Табл. 23.** Резултати от проучвания, използвали мизопроствол като самостоятелен абортифацент

Автор, година	Гест. срок	Медикамент	Режим	Средно време	Успеваемост за 24 часа
Wong et al. 1998	14-20 г.с.	Misoprostol	400 µg PV Q3h	14,1ч.	80%
Herabutya et al. 2005	14-26 г.с.	Misoprostol	600 µg PV Q6h	15,8ч.	74%
Dickinson et al, 1998	14-22 г.с.	Misoprostol	200 µg PV Q6h	16,9ч.	75%

Q обозначава интервалът на приложение в часове.

При всички пациентки в настоящето проучване е направена инструментална ревизия след експулсия на плацентата, съобразно протокола на болницата. Това не винаги е било клинично индицирано, т.е. продиктувано от обилна кръвозагуба, задържани плацентарни части или суб/атония. Приемаме, че тази задължителна ревизия, също така, е довела до известно увеличаване на кръвозагубата. Така или иначе, средната кръвозагуба на пациентките, прекъснати с този метод е ниска -  $137,76 \pm 61,97$  ml, като при 48,2% от случаите в групата тя е под 100 ml. Минималната регистрирана кръвозагуба е 20 ml, максималната - 300 ml. Трахелорафия се е наложила при 1,17% (1/85) от случаите поради лацерация на шийката, регистрираната кръвозагуба при тази пациентка е 200 ml.

Оценката на кръвозагубата е подчертано субективна, каквато е и преценката на необходимостта от кръвопреливане и това е лимитиращ фактор при всички проучвания. Риск от кървене в хода на приложение на простагландин E1 за индуциране на аборт във втори триместър съществува. Например, в проучване на *Herabutya et al*, обилно кървене е дефинирано като кръвозагуба над 500 ml и е наблюдавано в 2,9% от случаите с цитирания режим (600 µg PV Q6h). Други проучвания - например на *Pereira et al.* (400 µg, PV, Q6h, max6) дефинират ексцесивна кръвозагуба като спад на хемоглобина с над 20 g/l и съобщават честота от 1,5% [189]. Честотата на необходимостта от кръвопреливане, съобщавана в литературата, варира между 0 и 3% [57]. В настоящето проучване, нито една пациентка в тази група не е имала нужда от кръвопреливане.

Ретенция на плацентата е отчетена в случаите, когато след изчакване на определен интервал от време, спонтанна експулсия не се е случила и се е наложила мануална и/или инструментална намеса за нейната евакуация. Конкретен, общоприет интервал от време за изчакване практически не съществува в рамките на болницата за тази процедура. Това прави трудна преценката на реалната необходимост от намеса. Към мануална екстракция се е пристъпвало за превенция на евентуална кръвозагуба или поради чисто техническа

невъзможност за продължително изчакване. Такава се е наложила в 3,5% от случаите (3/85). Средното време на изчакване е било 28 минути (10 – 50 мин.). Задължителната инструментална ревизия, съобразно протокола на болницата, замъглява реалната честота на диагнозата *инкомплетен аборт*.

Проучване от 2003 год. посочва необходимост от инструментална евакуация на плацента/плацентарни части в 8,1% [42]. Следващо проучване от 2005 год. на шотландска група цитира честота на инструментална ревизия от 2,5% [85]. Според други проучвания, висока честота на хирургична намеса може да се отдаде на неопитност с процедурата [209]. Съществуват и протоколи, в които вакуум аспирация се провежда при всички пациентки след експулсия на плацентата с цел редуциране на късни усложнения като инкомплетна експулсия, сепсис и кървене [51].

Болката е субективно усещане и оценката ѝ е трудна. Приели сме нуждата от аналгезия като обективен фактор за наличие на силна болка. В групата, интрамускулно/интравенозно обезболяване са получили 31,8% (27/85) от пациентките. От тях, при 8,2% (7/85) от случаите в групата и 26% (7/27) от получилите обезболяване, се е наложила повторна апликация. При 14,1% (12/85) от случаите в групата и 44,4% (12/27) от получилите обезболяване пациентки, е било необходимо приложение на опиоиден аналгетик (Pethidine). При една пациентка (1,2%, 1/85) е приложено епидурално обезболяване.

Странични ефекти от гастроинтестинален характер - основно гадене, повръщане и разстройство, в рамките на проучване не са регистрирани с честотата, която чужди автори съобщават. Те на практика, рядко се съобщават от жените като оплакване. Вероятно причината е, че пациентките са уведомени, очакват такъв страничен ефект в хода на процедурата и рядко го съобщават.

Фебрилитетът е типичен и очакван страничен ефект на простагландиново приложение. За наличие на фебрилитет е прието покачване на температурата над 38°C (при аксиларно измерване). Такова е регистрирано при 11,8% (10/85). Според проведената литературна справка, честотата му е пряко зависима от дозата и интервала на приложение. Доза от 400 µg вагинално на всеки 4 часа е дала, в едно проучване, фебрилитет в 25% от случаите [52], 600 µg вагинално на всеки 12 часа – в 31%, 600 µg вагинално на всеки 6 часа – в 53%, а 800 µg вагинално на всеки 12 часа – 71,1% [124,125]. Фебрилитетът се купира успешно с антипиретици и външно охлаждане, и се

преустановява спонтанно след експулсия на плода. По наши наблюдения, както и според съобщенията в литературата, при липса на други симптоми, това не е признак на инфекция и не е индикация за антибиотично приложение или преустановяване на апликациите.

#### IV.3.7. Приложение на мифепристон и простагландин E1- мизопроствол

Приложението на комбиниран режим от антипрогестерон (мифепристон) и простагландин (мизопроствол) е „златен стандарт” за прекъсване на бременност във втори триместър. Добавяне на мифепристон към режима на самостоятелно приложение на мизопроствол води до повишаване на успеваемостта, намаляване на времето за експулсия и на общата доза приложен простагландин.

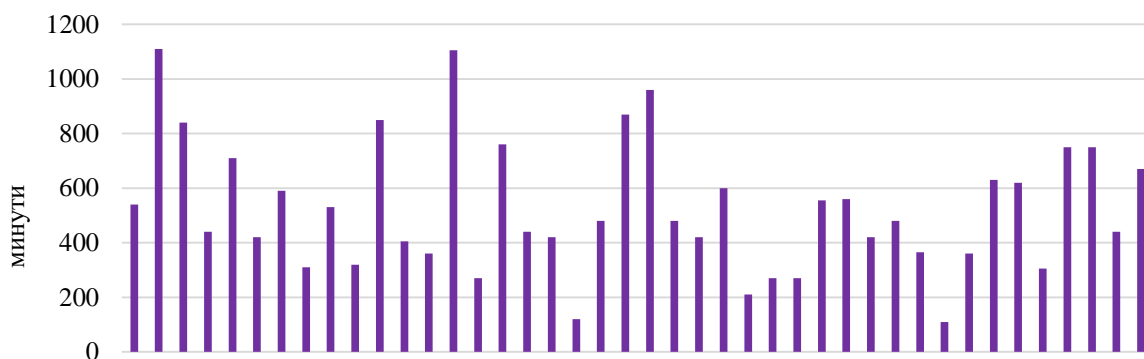
В проучването този метод е приложен при 13,33% (42/315) от случаите. От тях 64,28% (27/42) са нераждали, 19% (8/42) са с предходно вагинално раждане и 16,7% (7/42) са с предходно цезарово сечение. 73,8% (31/42) от жените са на възраст между 20 и 34 год. и 26,2% (11/42) са над 35 год. вкл. При 83,3% (35/42) индикацията за прекъсване на бременността е фетална малформация, при 14,3% (6/42) - foetus mortus и при 2,4% (1/41) - ППРОМ.

При пациентките в групата е прилагана следната схема: мифепристон 200 mg перорално, след 36-48 часа - мизопроствол вагинално в доза 400 µg на три часов интервал, до 5 последователни апликации. Средното време за експулсия в групата е 8,77±4ч.

**Табл. 24.** Средно време за експулсия при приложение на мифепристон и мизопроствол, в часове

	Средна стойност	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Време за експулсия	8,77	4	8	5,33

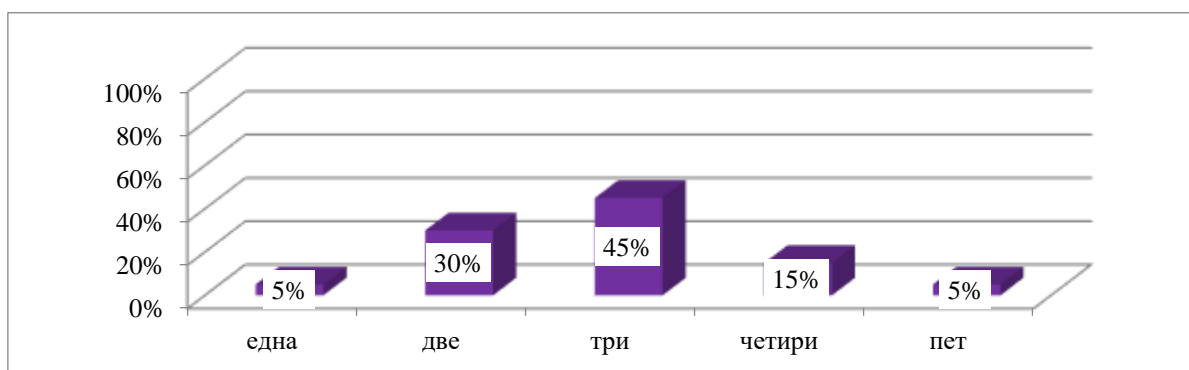
Успеваемостта за 24 часа е 100%. Максималното време за експулсия е 18,5 ч., а минималното - 1,83 ч.



**Фиг. 31.** *Време за експулсия в минути на всички пациентки в групата мифепристон-мизопропростол*

От графиката е видно, че при преобладаващия брой пациентки - 83% (35/42) от случаите, експулсията е станала в рамките на 12 ч. (720 минути). При 12 часов сменен режим на работа, това позволява цялостното им проследяване от един дежурен екип, което дава по-добра възможност за континуитет на грижите и спазване режима на апликациите, и е предпочитано от пациентките.

При стартиране на простагландиновата апликация, 36 - 48 часа след антипрогестерона, се отчита значима промяна в състоянието на маточната шийка - тя е размекчена и обикновено пропуска пръст или върха на пръста. Ефектът на простагландина е демонстративен минути след първата апликация, и обикновено до втората апликация е регистрирана регулярна, ефективна контрактилна дейност. Средната необходима доза мизопропростол е 1140  $\mu$ g, а средният брой апликации - 2,85.



**Фиг. 32.** *Процентно разпределение на случаите по брой простагландинови апликации*

При две пациентки (4,5%, 2/44) са отбелязани значими отклонения в режима на приложение - при едната има по-малко от 24 часа интервал между двата медикамента; при втората - апликациите на мизопропростол са преустановени след третата доза поради отчетено покачване на температурата до 38,8°C и рестартирани след 15 часа. И при двете пациентки не са регистрирани никакви контракции и респективно никаква промяна в

цервикалния статус, въпреки множеството простагландинови апликации. При първата пациентка общата приложена доза мизопропрост е 5200 µg, при втората – 4000 µg. И в двата случая бременността е приключила с друг абортифацент (балон катетър на тежест). Регистрирани са като неуспех на метода.

В литературата, постигнатото средно време за експулсия при приложение на мифепристон и мизопропрост варира според режима и дозата на приложение на простагландина. При приложение на натоварваща първа апликация от 800 µg мизопропрост вагинално, средното време за експулсия се скъсява сигнификантно. Постигат се стойности от порядъка на 5,3 до 6,5 часа [43,44,120]. Режими без натоварваща доза и с вагинални апликации постигат средно време между 6,3 и 10 часа [121,182]. От проведеното проучване за целите на литературната справка, настоящите резултати са в унисон със съществуващите съобщения. Те показват много добро средно време за режим без натоварваща доза.

Интервалът между апликациите на антипрогестерона и простагландина е фактор, който има влияние върху общия болничен престой и средното време за експулсия. В рамките на проучването, той е средно 37,5 часа. При две пациентки с foetus mortus, регулярна контрактилна дейност е започнала спонтанно след приема на мифепристон, съответно след 6 и 10,5 часа. Те са експулсирали преди насрочената простагландинова апликация.

Препоръчваният в литературата интервал е 36 - 48 часа. Смята се, че интервал под 24 часа, обезсмисля приложението на антипрогестерона, тъй като неговия ефект започва след този час. Проучвания, сравняващи едновременното приложение на двата медикамента, с приложение, съобразно препоръките, показват по-ниска ефективност на първия режим. *Chai et al.* цитира средно време за експулсия 10 ч. при едновременно приложение и 4,9 ч. при интервал от 36 - 38 часа [65]. Сравнение между 24 и 48-часов интервал, при наличие на висока първа натоварваща доза простагландин, не дава статистически значима разлика в резултатите [190]. При липса на висока натоварваща доза (каквото е и нашето проучване), се наблюдава значима разлика в средното време за експулсия, като то е по-дълго при едnodневен, сравнен с двудневен интервал – *Mentula* и кол. [175] – 8,5 ч. срещу 7,2 ч.,  $p = 0.03$ ; *Nilas* и кол. [183] – 9,5 ч. срещу 7,5 ч.,  $p < 0.01$ , и *Heikinheimo* и кол. [121] – 7,3 ч. срещу 6,2 ч.,  $p < 0.01$ . Тези съобщения, както и нашите резултати, говорят в полза на спазване на двудневен интервал при горепосочения простагландинов режим (400µg PV Q3h).

Средната кръвозагуба в групата е  $104 \pm 81,89$  ml, минималната - 30 ml, а максималната - 300 ml.



**Фиг. 33.** Кръвозагуба в ml на пациентките в групата

При 45% (19/42) от пациентките кръвозагубата е до 50 ml, при 28% (12/42) - между 51 и 100 ml, при 12% (5/42) - между 101 - 200 ml и при 14% (6/42) - над 200 ml. Кръвопреливане не се е наложило в групата.

Обезболяване е приложено при 66,6% (28/42) от пациентките. От тях, при 50% (14/28) се е наложила повторна апликация на обезболяващи средства, при 46% (13/28) се е наложило приложение на опиоиден аналгетик, а при 10% (3/28) е направена епидурална аналгезия. Този относително висок процент на фона на общата група, се отдава на натрупания опит и установения емпирично факт, че обезболяването не нарушава механизма на експулсия и не удължава времето за експулсия. Още повече, пациентките получили обезболяване имат статистически значимо по-кратко време за експулсия ( $p=0,010$ ) (виж „Влияние на обезболяването върху процедурата по прекъсване на бременност във втори триместър“). От друга страна, обезболяването съществено подобрява състоянието на пациентките, възприемането на метода и на процедурата като цяло.

Страничните ефекти, които са регистрирани в рамките на групата са гадене, повръщане, разстройство и покачване на телесната температура. Гадене е регистрирано при 3 пациентки (7% или 3/42), като само една от тях е пожелала приложение на антиеметик. Една пациентка (2% или 1/42) е съобщила за разстройство. Фебрилитет е регистриран при 6 случая (14,3% или 6/42).

Пациентките в тази група са получили анкетни карти в края на процедурата за оценка на изпитаната болка по цифрова скала от 0 - 10 и за оценка на удовлетвореността от

метода. Болката е оценена средно с оценка 4, като минималната оценка е 1, а максималната 7. 95% (40/42) от пациентките биха избрали този метод отново, ако повторно им се налага прекъсване във втори триместър. 5% (2/42) са изразили желание да използват хирургичен метод за прекъсване, ако отново им се налага такава процедура. Позитивен отговор в 95% е много висок процент. В аналогично проучване само 53% от пациентките, прекъснали второ тримесечна бременност медикаментозно, биха избрали този метод отново [146].

С цел дългосрочно проследяване, с пациентките е осъществен повторен контакт три до десет месеца след прекъсване на бременността. Зададени са въпроси по отношение на менструалния цикъл, репродуктивните намерения и психо-емоционалното състояние. Менструалният цикъл е възстановен при всички пациентки, без промяна в характеристиките му от преди манипулацията. Пациентките нямат сериозни оплаквания. Една пациентка не желае повече бременности поради възрастов фактор – 40 години; една трета от проследените се предпазват от бременност поради лични причини и една пета правят опити за следваща бременност, регистрирани са две постигнати бременности. От пациентките с последваща бременност, едната е забременяла три месеца след прекъсването, а другата - шест месеца след него, първата пациентка е родила нормално, на термин, а втората е във втори триместър към момента. Две пациентки съобщават, че имат депресивни мисли и усещат, че им е трудно да се справят със загубата на бременността, но нямат негативни спомени от самата процедура.

#### **IV.3.8. Хирургично прекъсване на бременност във втори триместър**

Хирургичното прекъсване във втори триместър не е практика за българската клинична реалност, особено след 15 г.с. То се извършва при неефективност на прилагания, първично избран метод, и невъзможност, или клинична неприемливост, на смяната му с друг индукционен метод, и при индикация за спешност, каквато най-често се явява обилното генитално кървене. Съществуват и инцидентни случаи, при които първично е избрано хирургично прекъсване, поради индивидуални за всеки конкретен пациент причини. В рамките на проучването хирургично прекъсване е приложено при 7,93% (25/315) от пациентките. От тях 68% (17/25) са в срок след 15 г.с. и 32% (8/25) – до 15 г.с. 60% (15/25) са нераждали, 28% (7/25) имат предходно вагинално раждане и 12% (3/25) имат предходно цезарово сечение. 48% (12/25) са на възраст между 20 и 34 год., 44% (11/25) -  $\geq 35$  год. и 8% (2/25) -  $\leq 19$  год. При 68% (17/25) индикацията за

прекъсване на бременността е фетална малформация, при 28% (7/25) – интраутеринно загинал плод и при 4% (1/25) – ППРОМ.

Под хирургично прекъсване в случая се има предвид дилатация на маточната шийка и евакуация на плода и плодните придатъци. Практически хирургичните прекъсвания в рамките на дисертационния труд са прекъснати едноетапно - дилатация на шийката с дилататори на Хегар и евакуация на маточното съдържимо с абортни щипци. Казвайки това, трябва да отбележим, че от пациентките след 15 г.с. (17/25), в 60% (10/17) са неуспех на друг индукционен метод и респективно вече имат известно разширение на цервикалния канал от прилагания до момента индукционен метод. Останалите 40% (7/14) имат известна подготовка с простагландин вагинално. Следователно, те не са в истинския смисъл едноетапни, тъй като всички имат някаква форма на подготовка на маточната шийка.

Другите възможни методи за хирургично прекъсване - хистеротомия и хистеректомия, не са прилагани в рамките на дисертационния труд. За цитирания 5 годишен период, в болницата е извършена една хистеротомия за прекъсване на бременност във втори триместър. Причина е било живото застрашаващо кървене. Пациентката е имала подготовка с простагландин Е2, две вагинални таблетки през 4 часа в ден I, следва опит за екстраамниално приложение на Carboprost през ден II, което е последвано от реакция тип вазо-вагален колапс с внезапна диария и приложението е преустановено, следва балон катетър на тежест, който изпада за 4 ч. и 30 мин, при разширение от 3 см, последван от 22 часа инфузия на 10 Е окситоцин в 500 ml физиологичен разтвор, общо две банки, до ден III когато е установено обилно генитално кървене. При ултразвуков преглед е диагностицирано тотално абрупцио на плацентата. Извършено е *Sectio parva*, общата кръвозагуба е 3000 ml, направена е хемотрансфузия. Пациентката не е включена в работните случаи поради множеството приложени методи и невъзможност да бъде класифицирана в група с единствен абортифициент.

От всички 25 случая, при които е приложен хирургичен метод, 8 са до 15 г.с. Те, от своя страна, представляват една трета от пациентките в гестационен срок – 13 – 15 г.с. За този малък гестационен срок, хирургичното прекъсване се явява по-ефективно от индукционните методи. Това е и становището на българските литературни източници. В първата си дисертация от 1974 год. проф. Атанасов описва обстойно едноетапно хирургично прекъсване до 18 г.с. и го препоръчва като метод за прекъсване за този гестационен срок. В годините след това, по една или друга причина, постепенно този

метод намира все по-малко място в практиката. До настоящия момент, когато, едва 33,3% от пациентките в срок 13 - 15 г.с. са прекъснати хирургично. При останалите пациентки в тази група по гестационен срок са прилагани индукционни методи - балон катетър - в 25% (6/24), и простагландини: E2 - в 16,7% (4/24), мизопростол в 8,3% (2/24) и мифепристон-мизопростол в 8,3% (2/24). Клиничното впечатление е, че средното време за индукционните методи до 15 г.с. е подчертано по-дълго, от това за по-късните гестационни срокове. Статистическият анализ в проучването, обаче, не показва значима връзка гестационен срок - средно време за експулсия. Вероятно това се дължи на множеството приложени методи. Наблюдаваният отлив от, иначе препоръчителното хирургично прекъсване в срок до 15 г.с., се дължи вероятно на липсата на адекватно обучен персонал с достатъчен годишен брой случаи за поддържане на квалификация. Факт е, че тези случаи са малко на брой на фона на общия брой прекъснати бременности. Групата бременни 13 - 15 г.с. представлява едва 7,6% (24/315) от всички пациентки в рамките на настоящото проучване. Все пак, не може да се приеме, че това е достатъчна причина да бъде прилаган неоптимален метод.

При една от пациентките до 15 г.с. е регистрирана абнормна кръвозагъба (500 ml) и е проведено кръвопреливане.

Останалите седемнадесет пациентки, прекъснати хирургично, са в срок 16 - 22 г.с. От тях 41% (7/17) са извършени планово и съответно 59% (10/17) са били с индикации за спешност. От плановете пациентки, при четири хирургичното прекъсване е първично и елективно (т.е. не се е наложило вследствие на неуспех на друг метод). Останалите три планови пациентки са неуспех на индукционни методи. При всички пациентки с индикация за спешност причината е генитално кървене. Всички те са неуспех на индукционен метод, с изключение на една пациентка, при която причината за кървене остава неизяснена. При три пациентки кървене се е получило в хода на приложение на E2, при три - на E1 и при три - при наличен балон катетър. От плановете пациентки, само една е имала голяма кръвозагуба, като при нея индикацията за прекъсване е мола хидатидоза, а останалите са протекли безаварийно. От всички пациентки в тази подгрупа (16 – 22 г.с.), при шест е регистрирана кръвозагуба от и над 500 мл., при две от тях се е наложило кръвопреливане. Такова е извършено при общо четири пациентки в тази подгрупа – цитираните две и при още две – предоперативно, поради нисък изходен хемоглобин. Така случаите с абнормна кръвозагуба са 35,29% (6/17) от хирургичните прекъсвания след 15 г.с. и 28% (7/25) в рамките на метода, а честотата на хемотрансфузия

за метода – 20% (5/25). Едва 47% (8/17) от всички хирургични прекъсвания в срок 16 – 22 г.с., са извършени в работно време, предполагащо оптимални условия за оперативна дейност. По отношение на кръвозагубата, изглежда по-голямо значение има степента на спешност и уменията на хирурга, от колкото гестационния срок като самостоятелен фактор. От всички планови хирургични прекъсвания само една пациентка е била с абнормна кръвозагуба. В условия на спешност, манипулацията се извършва от най-опитния към момента специалист, който не задължително има опит със самата процедура. Освен това, при спешност, възникнала в извънработно време, наличният персонал и ресурс на болницата е ограничен. В заключение, изборът на опитен специалист и плановото извършване на манипулацията повишават нейната успеваемост и безопасност многократно.

Средната кръвозагуба за метода е  $370 \pm 431$  ml, при медиана 250 ml., минимум – 50 ml и максимум – 2000 ml. Средната кръвозагуба за пациентките до 15 г.с. вкл. е 135,7 ml., а за тези 16 - 22 г.с. – 466 ml. По литературни данни средна кръвозагуба на метода дилатация и евакуация във втори триместър е между 100 и 400 ml. За абнормна кръвозагуба се приема такава над 500 ml и цитираната честота на това усложнение е 0,9%. Честотата на извършени хемотрансфузии за метода е 0,09 - 0,6% [166].

В рамките на проучването, средното време за извършване на манипулацията е 11,4 мин за срок до 15 г.с. вкл. и 23,8 мин - след 15 г.с. Не са регистрирани сериозни усложнения като перфорация на матката или сепсис. Не е регистрирана нито една лацерация на шийката. Относително голямата средна продължителност за гестационен срок над 15 г.с., както и голямата кръвозагуба, се отдава на ограничения опит с процедурата. Проучвания върху дилатация и евакуация цитират средно време от  $9,5 \pm 3,5$  мин. и кръвозагуба, оценена по скорова система от 1,2 (където 1 е минималният скор, а 4 е максималният, отговарящ на кръвозагуба от над 350 ml). Средната гестационна възраст в цитираното проучване е била  $18,9 \pm 3,5$  г.с. [81].

В световен мащаб се приема, че дилатацията и евакуацията е безопасна и ефективна манипулация при наличен опитен специалист (RCOG) [200]. Хирургичното прекъсване - вакуум аспирация до 15 г.с. и дилатация и евакуация след 15 г.с., е свързано с по-малко болка и дискомфорт и се приема по-добре от пациентките [164]. В страните, където хирургичното прекъсване е общоприето и рутинно практикувано, то се предпочита от пациентките.

#### IV.4. Усложнения

Усложнения при прекъсване на бременност във втори триместър, независимо от метода - медикаментозен или хирургичен, включват: кървене, инфекция, задържани продукти на концепцията, травма на шийката, маточна перфорация и неуспех на процедурата. От тях за сериозни усложнения се приемат кървене, перфорация и сепсис. Честотата на усложненията се увеличава с нарастване на гестационния срок. По данни на Министерство на Здравеопазването на Англия и Уелс, за бременности прекъснати между 13 и 19 г.с. сериозни усложнения са настъпили в 1 на 1000 случая за хирургичните процедури и в 16 на 1000 случая за медикаментозните. При бременности прекъснати след 19 г.с. сериозни усложнения са настъпили в 3 на 1000 случая за хирургичните и 29 на 1000 за медикаментозните аборти [84]. Това се потвърждава от обзор на *Cohrane database*, който установява 2,6 до 7,9 пъти повече усложнения при медикаментозните аборти във втори триместър, сравнени с хирургичните [164]. Статистически данни от такъв характер за нашата здравна система не са налични към момента.

**Маточна руптура и перфорация на матката** не са регистрирани при случаите в дисертационния труд. Маточната руптура е рядко усложнение на индукционните методи и се свързва най-вече с наличен маточен цикатрикс и голям гестационен срок, макар че руптури са наблюдавани и при жени без тези рискови фактори [77]. Други рискови фактори за руптура са мултипаритет, продължително простагландиново приложение и употреба на окситоцин заедно с простагландини. По литературни данни, честотата на маточна руптура при жени след цезарово сечение е 0,3%, а при жени без предходни интервенции върху матката – 0,04% [163].

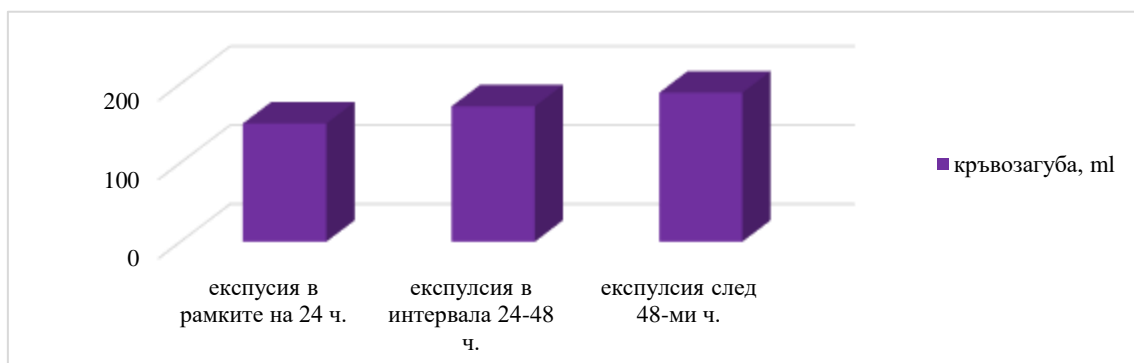
Перфорация на матката при хирургичен аборт се среща в 0,1 - 0,4% от случаите. Рискът може да бъде значимо намален при извършване на манипулацията под ултразвуков контрол и с употребата на осмотични дилататори [166].

**Кървене.** В рамките на дисертационния труд са регистрирани 9 (2,85%, 9/315) пациентки с кръвозагуба от и над 500 ml. Максималната регистрирана кръвозагуба е 2000 ml, при една пациентка. Седем от тези девет случая са прекъснати с хирургични методи и два - с индукционни - балон катетър на тежест. Така абнормно кървене е регистрирано в 28% (7/25) от всички случаи, прекъснати с хирургични методи и в 0,68% (2/290) от

всички случаи, прекъснати с индукционни методи. При една от пациентките с балон катетър е отбелязана субатония.

Хемотрансфузия е била необходима при четири от цитираните девет пациентки с абнормна кръвозагуба. Такава е проведена планово при още две пациентки поради нисък изходен хемоглобин, преди оперативното прекъсване. Общо за цялото проучване, кръвопреливане се е наложило при шест пациентки (6/315, 1,9%). Пет от тях са прекъснати оперативно и една с балон катетър. Отдаваме голямата кръвозагуба при хирургично прекъсване на фактора спешност и на ограничения опит с манипулацията, освен това в общата кръвозагуба е регистрирана и тази от преди самата манипулация с цел клинична ориентация и оптимални грижи за пациента в периода след аборта. Това замъглява преценката за кръвозагубата от самата манипулация.

При разглеждане на кръвозагубата като потенциално усложнение на прекъсването на бременност във втори триместър бе разгледана корелацията между продължителността на процедурата и величината на кръвозагубата. Установи се позитивна корелация (Spearman rho=0,124; p=0,027). При анализ на кръвозагубата според момента на експулсия, съответно за 24 часа, в периода 24-ти – 48-ми час и над 48 часа, се установи нарастване на кръвозагубата с отлагане на експулсията във времето.



**Фиг. 34.** Средна стойност на кръвозагубата според момента на експулсия, съответно в първите 24 часа, в периода 24-ти – 48-ми час и над 48 часа

Наблюдаваните различия в количеството на кръвозагуба между цитираните три групи жени са статистически значими ( $\chi^2 = 6,674$ ;  $p=0,036$ ). При анализ на отделните методи, тази закономерност остава налична, като тя е най-съществена в групата с приложение на мизопропростол. В рамките на метода с приложение на мизопропростол, жените експулсирали между 24-ти и 48-ми час имат значимо по-висока кръвозагуба, в сравнение с тези експулсирали до 24-ти час – респективно  $187,5 \pm 64,08$  ml и  $132,6 \pm 59,82$  ml ( $t=6,028$ ;

$p=0,016$ ). Следователно, увеличаване на продължителността на манипулацията е свързано с нарастване на кръвозагубата.

Не се установява статистическа зависимост между индикацията за прекъсване на бременността и величината на кръвозагубата ( $\chi^2=1,319$ ;  $p=0,517$ ). При разглеждане на средната кръвозагуба според паритета при индукционните методи не се установяват статистически значими различия в кръвозагубата при нераждалите жени, жените с предходно нормално раждане и с предходно цезарово сечение ( $\chi^2=0,540$ ,  $p=0,764$ ). В рамките на цялата група, разпределението на жените с кръвозагуба под и над 100 ml също няма корелация с паритета ( $\chi^2=0,363$ ;  $p=0,834$ ).

По литературни данни, средната кръвозагуба при медикаментозния аборт е по принцип по-голяма от тази при хирургичния и се свързва най-вече със забавена експулсия и задържане на плацентата. Обилно кървене, налагащо кръвопреливане се среща в по-малко от 1% от случаите на медикаментозен аборт и при 0,09 до 0,6% от случаите на хирургичен аборт. Причини за абнормна кръвозагуба при хирургичен аборт са травма на шийката или матката, непълна евакуация, суб/атония, отстраняване на абнормно имплантирана плацента и коагулопатия. Най-честа сред тях е атонията. Препоръчани мерки за преодоляването ѝ са масаж на матката, утеротоници - окситоцин, метергин и мизопропростол, тампонада с фолиев балон катетър, раздут с 30 ml и поставен в долния утеринен сегмент.

**Инфекциозни усложнения** не са установени в рамките на дисертационния труд. Отдаваме това на стриктната антибиотична профилактика. Такава е провеждана при всички пациентки в проучването.

При медикаментозен аборт, който не включва оперативна интервенция, антибиотична профилактика не се препоръчва в литературата. Рискът от инфекциозни усложнения се приема за по-нисък от колкото при хирургичен аборт и сходен с този при спонтанен аборт. Приложението на антибиотична профилактика в някои държави се обяснява с локалното преобладаване на определени инфекции и благоприятния профил цена-ефективност [21,105]. При диагностицирано инфекциозно усложнение или съмнение за такова антибиотично лечение се започва незабавно и, ако има задържани плацентарни части, те следва да бъдат евакуирани незабавно.

**Задържани продукти на концепцията.** В рамките на дисертационния труд, при една пациентка се е наложила повторна оперативна интервенция – ре-абразио, за евакуиране на задържани в матката тъкани след хирургично прекъсване на бременността. Оперативно прекъсване се е наложило след като пациентката е получила обилно кървене в хода на медикаментозна индукция с приложение на простагландин Е1. Ре-абразио е направено на трети ден след процедурата поради ултразвукови данни за резидуа.

По литературни данни, резидуа след прекъсване на бременност във втори триместър е по-честа след медикаментозен, отколкото след хирургичен аборт. В едно проучване сравняващо честота на усложненията след индукция във втори триместър и след дилатация и евакуация, установява задържани продукти на концепцията при 22% от индукциите и 2% от Д&Е [240]. Трябва да се отбележи, че индукциите във втори триместър, съобразно световните протоколи и практики, не завършват с инструментална ревизия на маточната кухина, ако това не е клинично индицирано (видимо липсващи плацентарни и/или фетални части, и/или кървене). Честотата на такава хирургична намеса за евакуация на резидуални тъкани варира силно според използвания индукционен метод и възприетия протокол на изчакване, и е в широките рамки 5 - 30%. Проучване от 2011 год. върху 369 жени, 13 - 24 г.с., разделени в две групи - индукции и Д&Е, проучва ретроспективно честотата на усложненията и ефективността на метода. Съобщават необходимост от манипулация за евакуация на задържани плацентарни части в 21% от индукциите (28/136) и 1% от хирургичните прекъсвания (2/263) [61].

Честотата на последваща намеса за евакуиране на задържани плацентарни части също има широки вариации, според възприетия протокол на поведение. Според авторитетни в областта ръководства, при дилатацията и евакуацията честотата на ре-аспирация е 0,05 - 1% от всички процедури. Обикновено жените се явяват дни или седмици след процедурата с продължително и/или обилно кървене и коремна болка. Ултразвуковото изследване се използва за потвърждаване на диагнозата *резидуа*, но не бива то да бъде единствен фактор за поставянето ѝ. Нормалният ултразвуков образ на маточната кухина след аборт във втори триместър варира в широки граници без това да е патология. Ултразвуковата находка сама по себе си може да стане причина за ненужни оперативни интервенции. Решение за такива трябва да се ръководи от клиничното състояние на пациентката. В случаите, когато клиниката насочва към наличие на резидуални тъкани в маточната кухина, поведението може да бъде повторна оперативна

интервенция или приложение на мизопростол [166]. Ултразвуковият образ на маточната кухина след медикаментозен аборт при безсимптомни жени е целенасочено изследван в едно проучване от 2015 год. [71]. Бременностите са прекъснати в срок 14 - 20 г.с., Проследени са 23 пациентки, с 2D и 3D трансвагинална сонография, с/без абдоминална сонография. Проследени са предно-заден размер, дължина и ширина на матката, дебелина на ендометриума, наличие на ендометриални маси, ендометриален васкуларитет и ендометриален обем. Прегледи са извършени на 24-ти час след експулсията, след 1, 2, 4, 6, 8 седмици, и след първата менструацията. Средните стойност за предно-заден размер на матката, дължина, ширина, дебелина на ендометриума и ендометриален обем  $\pm$  SD намаляват постепенно от 24-ти час след аборта до постменструално, както следва за изредените параметри респективно: от  $66,1 \pm 9,7$  на  $40,9 \pm 5,3$  mm, от  $131,4 \pm 14,7$  на  $81,3 \pm 13,8$  mm, от  $84,6 \pm 10,3$  на  $54,2 \pm 7,6$  mm, от  $25,6 \pm 8,1$  на  $4,5 \pm 2,6$  mm и от  $39,4 \pm 22,6$  на  $2,5 \pm 2,1$  ml. Ендометриални маси са установени при осем пациентки (34,8%) в рамките на четири седмици от експулсията, като някои са персистирали до осем седмици. При всички осем жени, находката е изчезнала след менструацията. Минимален до умерен ендометриален васкуларитет е установен при 21,7% непосредствено след прекъсването, и не е установен при нито една жена след първата менструация. Авторите заключват, че всички ендометриални маси претърпяват спонтанно обратно развитие и следователно асимптомни жени с инцидентна находка от ендометриална маса при ултразвуков преглед, могат да бъдат проследени без да се налага незабавна интервенция [71].

В нашата клинична практика, всички индуцирани аборти завършват с инструментална ревизия на маточната кухина. Това прави гореизложените данни трудни за интерпретация. Практически всички пациентки би следвало да се третираат като хирургични прекъсвания по отношение на очакваната честота на резидуа.

**Травма на маточната шийка.** Лацерация на шийката е установена при две пациентки, извършена е трахелорафия. При едната пациентка е приложен мизопростол, а при другата простагландин Е2. И двете са били в 22 г.с., кръвозагубата им е била съответно 200 и 250 ml.

Цитираната в литературата честота на лацерация на маточната шийка при хирургично прекъсване на бременност във втори триместър е 0,1 - 1%. Рискови фактори са напреднала гестационна възраст, нулипаратет, млада пациентка и неопитен оператор.

Рискът се намалява при използване на осмотични дилататори за подготовка на маточната шийка [166]. Травма на маточната шийка не е обичайно усложнение на индукционните методи във втори триместър.

При две от пациентките в проучването е регистрирана болка в областта на малкия таз след приключване на аборта. И при двете пациентки, при първичния ултразвуков преглед е установена миома на матката. При едната пациентка бременността е прекъсната с приложение на мизопроустол. Болката е отдадена на остра исхемия на миомния възел. Не са установени ехографски промени в миомния възел, предполагащи дистрофични изменения. Приложени са обезболяващи. Болката е отшумяла в рамките на 24 часа. При другата пациентка бременността е прекъсната с мифепристон и мизопроустол. При нея болката е била остра и с преходен характер. Промени в кръвоснабдяването на миомни възли в процеса на прекъсване на бременност във втори триместър не са неочаквани. Те дават оплаквания от болка. При пациентки с миомни възли се препоръчва медикаментозно индуциране на аборт като най-ниско рисково, особено когато възелът комуникира с маточната кухина или има субмукозна локализация.

#### **IV.5. Фактори, повлияващи протичането на манипулацията.**

##### **IV.5.1. Фактори от страна на пациентката, имащи отношение към протичане на прекъсването на бременността.**

###### **IV.5.1.1. Възраст на пациентката.**

Според повечето автори възрастта не е общоприета като самостоятелен фактор влияещ върху времето за експулсия [141,236]. В нашето проучване, сравнението между средните стойности на времето за експулсия в отделните възрастови групи, без оглед на метода, показва статистически значими различия. Най-дълго време за експулсия имат жените в първа възрастова група  $\leq 19$  год., а най-кратко - тези от трета възрастова група  $\geq 35$  год. ( $F=3,656$ ;  $p=0,027$ ). Детайлен анализ на средното време за експулсия във всяка възрастова група, за всеки метод по отделно, показва статистически значими различия само за метода балон катетър на тежест ( $\chi^2= 7,339$ ;  $p= 0,025$ ).

Анализ на връзката между възрастта и успеваемостта в рамките на 24 часа показва статистически значима зависимост като жените на възраст до и на 19 год. имат значимо по-малка успеваемост в първите 24 часа, в сравнение с другите две възрастови групи

( $\chi^2=9,899$ ;  $p=0,042$ ). Не се установява значима зависимост между възрастта и кръвозагубата ( $\chi^2=0,611$ ;  $p=0,737$ ).

**Табл. 25.** Влияние на фактора възраст върху средното време, успеваемостта и кръвозагубата

Възраст	Средно времетраене, в ч.	Успеваемост в първите 24 часа	Кръвозагуба под 100 ml $p=0,737$
≤ 19 год.	37,24±43,69 <b>p=0,027</b>	38,5% (5/194) <b>p=0,042</b>	33,3% (5/134)
20 – 34 год.	21,17±23,04	69,7% (136/194)	42,5% (88/134)
≥ 35 год.	19,42±21	64,6% (53/194)	44,1 (41/134)

Масщабно проучване, обхващащо период от 10 години и 1066 последователни бременности, прекъснати с мизопроустол поради фетална малформация, установява същата закономерност, която е установена и в рамките на настоящото проучване - по-дълго време за експулсия при по-млади пациентки (средно време за експулсия 17,6 vs 15,2 vs 13,6 h, при възраст < 30 vs 30-39 vs > 40 години,  $p < 0,001$ ) [90].

#### IV.5.1.2. Гестационен срок

Повечето проучвания приемат гестационният срок като самостоятелен фактор, повлияващ времето за експулсия. В литературата обаче съществуват известни разногласия в това отношение.

Статистическият анализ на данните от настоящото проучване не показва корелация между гестационният срок и времето за експулсия. Сравнение между средното време за експулсия в групите по гестационен срок, за всички индукционни методи, не дава статистически значими различия ( $\chi^2=8,201$ ;  $p=0,514$ ). Въпреки това, прави впечатление, че средното време за малките гестационни седмици, е по-дълго, от колкото това след 20 г.с. Множеството приложени индукционни методи силно затруднява адекватната интерпретация на резултатите.

**Табл. 26.** Средно време в часове за пациентките, при които са приложени индукционни методи, по гестационен срок, в г.с.

Гестационен срок	Брой	Средно време	SD	Медиана	Интерквартилен размах
13	2	50,00	61,52	50,00	-
14	5	38,27	23,79	35,50	40,33
15	9	25,97	20,29	25,83	24,67
16	9	15,31	12,70	11,03	15,58
17	32	31,90	32,20	15,37	41,46
18	34	21,87	30,02	12,96	16,65
19	37	21,93	25,30	12,42	21,5
20	47	21,11	19,74	13,25	23,92
21	47	20,25	18,65	15	23,5
22	68	22,86	22,16	15,20	20,42
Общо	290	23,23	24,16	14	-

Разглеждане на средното време в разпределените групи според гестационния срок, съответно 13 - 15 г.с., 16 - 18 г.с., 19 - 20 г.с. и 21 - 22 г.с., също не показва статистически значими различия ( $\chi^2=3,299$ ;  $p=0,348$ ).

**Табл. 27.** Средно време в часове за пациентките, при които са приложени индукционни методи, по групи съобразно гестационния срок, в г.с.

Гестационен срок, в г.с.	Брой	Средно време, мин	SD	Медиана	Интерквартилен размах
13-15	16	32,82	26,46	27,92	33,62
16-18	75	25,37	29,84	13,00	25,25
19-20	84	21,47	22,22	12,96	23,17
21-22	115	21,78	20,75	15,00	22

Само за метод мифепристон-мизопростол се наблюдава плавно увеличаване на средното време за експулсия с нарастване на гестационния срок и най-малко време в групата 13 - 15 г.с. Тези разлики в средното време, обаче, нямат статистическа значимост ( $\chi^2=0,449$ ;  $p=0,930$ ).

**Табл. 28.** Средно време в часове за пациентките, при които е приложен метода мифепристон-мизопростол, по групи съобразно гестационния срок, в г.с.

Гестационен срок, г.с.	Брой	Средно време, мин	SD	Интерквартилен размах
13-15	2	7,37	0,88	-
16-18	5	8,22	3,45	6,46
19-20	18	8,51	3,27	4,33
21-22	17	9,39	5,08	7,75
Общо за метода	42	8,77	4	5,33

Същевременно, успеваемостта до 48 часа показва корелация с гестационната възраст. В групата 13 – 15 г.с., делът на бременностите, прекъснати в първите 24 часа, е значимо по-малък от този дял в другите групи по гестационен срок (16 – 18 г.с., 19 – 20 г.с., 21 – 22 г.с.), тоест успеваемостта за 24 часа е по-ниска ( $\chi^2=7,571$ ;  $p=0,056$ ). Не се установява статистически значима зависимост между гестационната възраст и кръвозагубата ( $\chi^2=5,729$ ;  $p=0,126$ ).

**Табл. 29.** Влияние на фактора гестационен срок върху средното време за експулсия, успеваемостта и кръвозагубата

Гестационен срок	Средно време за експулсия, в ч.	Успеваемост в първите 24 часа	Кръвозагуба под 100 ml
13 – 15 г.с.	32,82±26,46	46,2% (6/194) <b>p=0,056</b>	62,5% (15/134)
16 – 18 г.с.	25,37±29,84	80% (52/194)	44% (37/134)
19 – 20 г.с.	21,47±22,22	77,9% (60/194)	43,7% (38/134)
21 – 22 г.с.	21,78±20,75	71% (76/194)	36,7% (44/134)
	p=0,348		p=0,126

В литературата влиянието на гестационния срок върху протичането на манипулацията е обстойно проучено. *Vitner* и колектив, в проучване от 2011 год. върху прекъсване на бременност във втори триместър с мизопроустол, сочат гестационната възраст като единственият самостоятелен фактор, влияещ на средното време за експулсия във втори триместър. Тяхното проучване доказва, че с всяка седмица увеличаване на гестационния срок, времето за експулсия се увеличава с 20 минути. Те също установяват, че нарастване на гестационния срок е свързано с увеличаване на силата на изпитваната болка и откриват обратнопропорционална връзка с паритета [234]. *Chaudhuri et al.* също доказват статистически значима корелация между гестационния срок - под и над 16 г.с., и средното време за експулсия [190]. Друг колектив потвърждава асоциацията между гестационен срок над 16 г.с. и по-дълго време за експулсия [141]. Те намират и корелация с наличието на предходно вагинално раждане, което се асоциира с по-кратко време за експулсия [190,236]. Други проучвания не откриват корелация между гестационния срок и времето за експулсия [51,161].

От друга страна, ниската гестационна възраст (под 17 г.с.) е свързана с по-висока честота на инструментална ревизия на матката поради обилно кървене, задържани плацентарни части или маточна атония [196].

Проф. Атанасов, в дисертационния си труд, споделя наблюдението, че при индукционен метод с инстилация на хипертоничен разтвор на NaCl, жените в гестационен срок до 16 г.с. имат протрахирано протичане и дълго време за експулсия. В този срок, според него, инструменталното прекъсване протича по-благоприятно. След 16 г.с., той не установява влияние на гестационния срок върху интервала индукция-аборт [8]. Неговият труд засяга основно инстилационни индукционни методи (интраамниален хипертоничен разтвор на натриев хлорид, екстраамниален концентриран разтвор на глюкоза).

### **IV.5.1.3. Паритет**

В главата са разгледани следните фактори: предходно вагинално раждане, анамнеза за прекарана дилатация и кюретаж в първи триместър (с цел интерупцио, аборт по медицински индикации или поради инкомплетен аборт), предходно цезарово сечение и влиянието им върху средното време, успеваемостта и кръвозагубата.

#### *IV.5.1.3.1. Предходно вагинално раждане*

Индукционните методи за прекъсване на бременност във втори триместър, по механизъм на протичане, имат известно сходство с естественото раждане. Влиянието на паритета върху продължителността на естественото раждане е доказан - жените, които имат предшестващо вагинално раждане, имат по-кратка продължителност на последващо нормално раждане. В тази връзка, би следвало, паритетът да има сходно влияние върху времето за експулсия при индукция на аборт във втори триместър. Има литературни данни, които подкрепят такава хипотеза. Проучване от 2014 год. на *Pereira* и колектив доказва корелация между паритета, и в частност наличие на предходни бременности, и интервала индукция-аборт, но не и процента неуспех на метода [189]. Други автори също доказват корелация между средното време за експулсия и наличието на предходно вагинално раждане [190,236]. В проучване върху факторите, влияещи времето за експулсия някои автори установяват влияние на мултипаритета, като наличие на  $\geq 3$  предходни раждания, и връзката му с по-кратко време за експулсия [141]. Едно значимо десетгодишно проучване, обхващащо 1066 жени, прекъснати с мизопропростол *p.v.* 400  $\mu$ g, на 6 часов интервал, демонстрира връзка между нулипаритета и пролонгиране на експулсията (средно време 19 vs 14,3 h - примипари vs раждали,  $p < 0,001$ ) [90].

В рамките на настоящото проучване не се открива статистически значима разлика в средното време при раждали и нераждали жени, в цялата група, независимо от начина на родоразрешение и метода на прекъсване на бременността – средно времетраене при раждали  $21,78 \pm 24,17$  ч. и при нераждали  $21,14 \pm 23,93$  ч. ( $Z = -0,11$ ;  $p = 0,913$ ).

При разглеждане на фактора паритет в рамките на индукционните методи, случаите са разпределени в следните групи: нераждали, раждали *p.v.*, раждали с цезарово сечение.

**Табл. 30.** Средно време за експулсия, според паритета, за всички индуцирани аборти, в часове

Паритет	Брой	Средно време	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Нераждали	163	23,05	24,12	14,66	22
След нормално раждане	83	21,54	23,64	12,92	21,08
След цезарово сечение	44	27,10	25,40	13,25	32,50

Не се установяват статистически значими разлики в средното време за експулсия на трите групи ( $\chi^2 = 2,234$ ;  $p = 0,327$ ). Сравнението между всеки две групи също не установява значими различия. Тук са разгледани всички случаи, независимо от приложения индукционен метод. При самостоятелен анализ на отделните индукционни методи се установяват някои значими корелации. При приложение на простагландин Е1-мизопропростол, се установява статистически значима разлика в средното време за експулсия при нераждали жени ( $16,15 \pm 6,99$  ч.) и при жените с предходно вагинално раждане ( $12,05 \pm 8,04$  ч.) като при вторите то е по-кратко ( $p = 0,032$ ). В рамките на метода мифепристон-мизопропростол, се установи 1,5 часа разлика в средното време за експулсия при раждали и нераждали жени, като по-къс е интервалът при раждали, съответно  $7,83 \pm 3,61$  ч. и  $9,3 \pm 4,18$  ч. Тази разлика, обаче, не показва статистическа значимост ( $t = 1,183$ ;  $p = 0,245$ ). Поради сравнително малкия брой случаи в двете групи жени с предходни раждания, не сме ги разделили допълнително според броя предходни раждания. За тази цел е необходим анализ на по-голям брой случаи.

В рамките на индукционните методи не се установява разлика в успеваемостта за 24 часа при раждали и нераждали жени ( $\chi^2 = 0,494$ ;  $p = 0,781$ ). Не се установява такава и при допълнително разделяне на раждалите жени според вида предходно раждане - вагинално раждане или цезарово сечение (сравнение на нераждали жени, жени с предходно нормално раждане и жени с предходно цезарово сечение;  $\chi^2 = 2,793$ ;  $p = 0,593$ ).

По отношение на кръвозагубата, не се установява значима връзка между паритета, в това число предходно вагинално раждане, и величината на кръвозагубата в цялата група ( $\chi^2=0,363$ ;  $p=0,834$ ).

**Табл. 31.** Влияние на фактора паритет върху средното време, успеваемостта и кръвозагубата

	Успеваемост за 24 часа	Средно време за експулсия, в ч.	Кръвозагуба под 100 ml	Средна кръвозагуба, в ml
Нераждали	67,5% (110/194)	23,05±24,12	43,3% (77/134)	152,61±93,12
Раждали PV	69,9% (58/194)	21,54±23,64	40% (36/134)	154,04±77,85
Раждали SC	59,1% (26/194)	27,10±25,40	44,7% (21/134)	145,11±75,387
	$p=0,593$	$p=0,327$	$p=0,834$	$p=0,764$

#### IV.5.1.3.2. Анамнеза за прекарана дилатация и кюретаж в първи триместър

Разгледана е анамнезата за прекаран аборт и по-точно механична дилатация на цервикалния канал при нераждали по вагинален път жени, като потенциален фактор, имащ отношение към протичането на експулсията. И така, при сравнение на средното време за експулсия при нераждали жени с първа настояща бременност и нераждали жени с анамнеза за аборти, се оказва, че то е значимо по-кратко при нераждалите жени с аборт - 15,06±10,05 ч. в сравнение с 25,65±26,69 ч. ( $Z=-2,059$ ;  $p=0,039$ ). Ако в горното сравнение бъдат добавени жените с анамнеза за прекарано цезарово сечение, разделени според наличието на прекаран аборт, средното време остава по-дълго при жените без предходно вагинално раждане, с цезарово сечение и без аборти, но статистическата значимост се губи ( $Z=-1,057$ ;  $p=0,290$ ). Следователно, анамнезата за прекаран аборт е значим фактор по отношение на средното време за експулсия при нераждали жени. Предходна дилатация и кюретаж в първи триместър не е значим фактор по отношение на кръвозагубата (виж табл.32).

#### IV.5.1.3.3. Status post Sectio Caesarea

От всички 315 пациентки, 15% (47/315) имат предходно цезарово сечение. От тях преобладаващият брой случаи са прекъснати с индукционни методи - 94% (44/47), и 6% (3/47) са прекъснати хирургично. От индукционните методи при сходен брой случаи са прилагани мизопропростол (11/47) и балон катетър на тежест (11/47), следвани от приложение на простагландин E2 (10/47), мифепристон-мизопропростол (7/47) и

простагландин F2 alpha (5/47). Окситоцин и риванол не са прилагани при жени, прекарвали цезарово сечение.



**Фиг. 35.** Методи, приложени при жените с прекарано цезарово сечение - процентно разпределение на случаите

Както е упоменато при описание влиянието на предходно нормално раждане (виж. „Предходно нормално раждане“), в рамките на проучването не се установява статистически значима корелация между паритета и средното време за експулсия. Няма статистическо значимо различие в средното време при жените с прекарано цезарово сечение и останалите жени в рамките на цялата група, средно време съответно  $25,41 \pm 25,43$  ч. за жените с анамнеза за SC и  $20,72 \pm 23,72$  ч. за тези без анамнеза за SC ( $Z=-1,238$ ;  $p=0,216$ ). Сравнение на средното време при жени с предходно вагинално раждане и жени с прекарано цезарово сечение не дава статистически значими различия ( $Z=-1,442$ ;  $p=0,149$ ). Нераждали жени с първа настояща бременност и жени с прекарано цезарово сечение, също нямат съществени различия в средното време ( $Z=-0,692$ ;  $p=0,489$ ). При жените с анамнеза за предшестваш аборт, средното време за експулсия е съществено по-кратко за нераждалите жени в сравнение с жените с предходно цезарово сечение ( $Z=-2,131$ ,  $p=0,033$ ).

По отношение на усложненията, при пациентките с прекарано цезарово сечение не сме регистрирали нито една руптура на матката или инфекциозно усложнение. При две пациентки *St. post SC* се е наложило кръвопреливане, и двете са прекъснати хирургично след опит за индукция на аборт с простагландини. Едната, е постъпила с анемия и тромбоцитопения, в 19 г.с. Установено е обилно кървене в хода на приложение на простагландин E2, което е станало причина за кръвопреливане и хирургично прекъсване по спешност. При самата дилатация и евакуация е регистрирана кръвозагуба от 250 ml. При втората пациентка, в 21 г.с., също е започнало обилно кървене в хода на приложение на простагландин E2, поставен е балон катетър с паралелна окситоцинова стимулация и поради липса на прогрес, 3 дни след апликацията на балона, и спад на

хемоглобина с 48 g/l, е взето решение за хирургично прекъсване. Пациентката е кръвопрелята след манипулацията. При нея е регистрирана най-голямата кръвозагуба в рамките на проучването – 2000 ml, а общият регистриран спад на хемоглобина, спрямо изходния, е 81 g/l. Въпреки тези две пациентки, които рязко се различават от големия брой случаи, средната регистрирана кръвозагуба за жените с анамнеза за прекарано цезарово сечение в групата е 200 ml, на фона на 166 ml при жените с предходно нормално раждане и 164 ml при нераждалите с първа настояща бременност.

**Табл. 32.** Кръвозагуба според паритета за всички пациентки в проучването (315 случая).

Паритет	Брой	Средна кръвозагуба, мл	SD	Minimum	Maximum
Нераждали	136	164,63	106,44	30	800
Нераждали с аборт	42	154,40	124,35	30	770
Раждали pv	90	166,50	130,52	20	400
Раждали sc	47	200,74	294,12	40	400

Средната кръвозагуба само за индукционните методи е значително по-малка за разглежданата група (състояние след цезарово сечение) и без особена разлика с останалите две групи според паритета – нераждали и жени след вагинално раждане (табл. 33). Статистически значими разлики в кръвозагубата между цитираните групи не се установяват ( $\chi^2=0,540$ ;  $p=0,764$ ). Следователно, по-високата кръвозагуба при жени след цезарово сечение в рамките на проучването, е свързана с избора на метод. Самостоятелно сравнение между жените с нормално раждане и тези, прекарвали цезарово сечение, не установява статистически значима разлика в средната стойност на кръвозагубата ( $Z=-0,141$ ;  $p=0,888$ ). Такава не се установява и при сравнение между жените с първа настояща бременност и жените, прекарвали цезарово сечение ( $Z=-0,178$ ;  $p=0,858$ )

**Табл. 33.** Кръвозагуба според паритета за пациентките, при които бременността е прекъсната с индукционни методи (290 случая)

Паритет	Брой	Средна кръвозагуба, мл	SD	Медиана	Интерквартилен размах	Min	Max
Нераждали	163	152,61	93,124	150,00	100	30	800
Раждали pv	83	154,04	77,850	150,00	100	20	400
Раждали sc	44	145,11	75,387	150,00	87,5	40	400

За цялата група, средната кръвозагуба при жените, прекарвали цезарово сечение и тези без анамнеза за цезарово сечение, независимо от всички други фактори, не показва статистически значими различия ( $Z=-0,031$ ;  $p=0,975$ ).

**Табл. 34.** *Кръвозагуба според наличието на анамнеза за прекарано цезарово сечение*

<b>Анамнеза за цезарово сечение</b>	<b>Брой</b>	<b>Средна кръвозагуба, мл</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Прекарвали цезарово сечение	47	200,74	294,124	40	1960
Без анамнеза за цезарово сечение	268	163,66	117,469	20	980
Общо	315	169,19	156,786	20	1980

Честотата на хемотрансфузии в тази група, обаче, е по-висока, от колкото в другите групи по паритет. Кръвопреливане се е наложило в 4,25% (2/47) от жените с анамнеза за прекарано цезарово сечение и в 2,24% (4/178) от нераждалите жени. При жените след нормално раждане кръвопреливане не се е наложило. Честотата на хемотрансфузии за цялата група в проучването е 1,90% (6/315).

В заключение се налага извода, че при жените с анамнеза за прекарано цезарово сечение следва да се очаква по-голяма честота на хемотрансфузии при прекъсване на бременност във втори триместър. Това сочат и литературните данни [55,69,210].

В литературата, прекарано цезарово сечение се приема за рисков фактор за маточна руптура и по-голяма кръвозагуба. Рискът от маточна руптура при медикаментозен аборт, за жени без предходно цезарово сечение се приема за 0,04% (0,01% до 0,20%), а за жени след цезарово сечение – 0,3% (95% доверителен интервал 0,08% до 1%). За сравнение, перфорация на матката при хирургично прекъсване се случва при 0,1 – 0,4% от извършените манипулации [163]. Едно английско проучване от 1996 год., обхваща период от 15 години и 606 жени във втори триместър, 13% от тях след цезарово сечение. Целта е да се прецени дали прекарано цезарово сечение повишава честотата на усложненията. Установяват увеличена честота на маточна руптура при жените след цезарово сечение (3,8% vs 0,2%, odds ratio 20,8; 95% confidence interval 14,1 to 104;  $p = 0,008$ ) и по-висока честота на необходимостта от хемотрансфузия, без разлика в необходимостта от кюретаж поради задържани плацентарни части [69]. Друго проучване, на 500 последователни случая, регистрира само увеличен процент на инкомплетна експулсия и увеличена честота на кръвозагуба над 500 ml при жените след цезарово сечение, без увеличена честота на други усложнения [210]. Някои проучвания

не намират увеличена честота на по-голяма кръвозагуба, инкомлетна експулсия или сепсис и не регистрират дехисценция или руптура [55]. Обзор на наличните статии върху прекъсвания на жени след цезарово сечение, заключава, че на базата на доказан изчислен риск, на 414 жени *Status post SC*, при които бременността се прекъсва във втори триместър с мизопропростол, при една се очаква маточна руптура. Това, статистически, е много малък риск [113]. На практика, една болница от величината на „Майчин дом“, би хоспитализирала 414 жени след цезарово сечение, за прекъсване на бременност във втори триместър, в рамките на около 45 години, т.е. за 45 години се очаква едно такова събитие на базата на статистическия риск.

#### **IV.5.1.4. Индикация за прекъсване на бременността**

##### **IV.5.1.4.1. Влияние на индикацията за прекъсване върху средното време за експулсия при индукционните методи.**

Индикациите за прекъсване на бременността са основно три групи - малформация на плода, преждевременна предтерминна руптура на околоплодния мехур и загинал интраутеринно плод. Първата група представляват интактни, витални бременности. Тези пациентки нямат никакви оплаквания и имат.nihилозен статус.

Пациентките със загинал интраутеринно плод, в началото също нямат оплаквания и имат.nihилозен статус. В рамките на 2 седмици, обаче, при 80-90% от тях се очаква да отключат спонтанни контракции и да експулсират плода [35]. Пациентките с *Foetus mortus* са изправени също така пред сериозния риск от развитие на консумативна коагулопатия. Такава се очаква при около 25% от бременните над 20 г.с., ако бременността не бъде прекъсната, повече от четири седмици след феталната смърт.

При пациентките с ППРОМ, абортът всъщност е започнал макар да имат.nihилозен статус и да нямат контракции. При тях има и повишен риск от развитие на интраутеринна инфекция поради нарушената цялост на околоплодните мембрани. Възходящата генитална инфекция е изначално в патогенезата на това състояние. Повечето от тези пациентки, в един момент ще отключат спонтанна контрактилна дейност и ще експулсират бременността.

Така, жените с *Foetus mortus*, както и тези с ППРОМ, при пасивно поведение, с всички произтичащи от него рискове, в един момент ще отключат спонтанна контрактилна дейност. За разлика от тях, пациентките с малформация на плода биха

продължили бременността си безпрепятствено, вероятно до термин, при липса на други обстоятелства. Те няма в нито един момент да отключат спонтанна родова дейност, свързана с индикацията им за прекъсване на бременността. Разбираемо, индукцията на контракции се явява най-трудна в тази група.

Анализирано е влиянието на индикацията върху средното време за експулсия при индукционните методи - общо 290 пациентки. От всички 290 жени, 73% (213/290) са прекъснати поради фетална малформация, 18% (52/290) поради интраутеринно загинал плод и 9% (25/290) поради ППРОМ.

**Табл. 35.** Влияние на фактора индикация за прекъсване на бременността върху средното време за експулсия в часове, успеваемостта и кръвозагубата за индукционните методи

Индикация за прекъсване на бременността	Брой	Средно време за експулсия, в ч.	Успеваемост до 24 часа $p=0,311$	Кръвозагуба под 100 ml $p=0,517$
Фетална малформация	213	24,07±24,79	65,3% (139/194)	40,9% (94/134)
Foetus mortus	52	21,73±24,92 $p=0,045$	73,1% (38/194)	49,2% (29/134)
ППРОМ	25	19,21±16	68% (17/194)	42,3% (11/134)

Жените с *Foetus mortus* имат значимо по-кратко време, сравнени с тези с малформация на плода ( $Z=-2,001$ ;  $p=0,045$ ). Не се установява връзка между индикацията за прекъсване на бременността и успеваемостта за 24 часа ( $\chi^2=4,773$ ;  $p=0,311$ ). Такава не се установява и по отношение на кръвозагубата в рамките на цялата група ( $\chi^2=1,319$ ;  $p=0,517$ ).

Това се потвърждава в проведената литературна справка [20]. Едно проучване от САЩ разглежда прекъсвания в срок 14 – 23 г.с., по повод малформация и такива със загинал интраутеринно плод. Като абортифациент е използван простагландин E2, 20 mg на 3 - 5 часа. Отчитат средно време за експулсия с два часа по-дълго за групата с фетална малформация, по-голям брой апликации и по-голяма обща доза простагландин [118]. Друго проучване установява по-кратко време при жените с интраутеринно загинал плод, ППРОМ и мултипаритет при използване на мизопропростол като самостоятелен абортифациент [227].

В рамките на настоящото проучване, не е разгледано влиянието на самата малформация върху средното време за експулсия. Такава оценка би била силно затруднена поради наличието на множество фактори с доказан ефект в една или друга

посока. Разглеждане на самостоятелното влияние на малформацията би изисквало равни други условия, за което е необходим много голям брой случаи. Повечето автори приемат, че видът на аномалията не оказва влияние върху процеса [236]. Едно проучване съобщава по-дълго време за експулсия при дефекти на невралната тръба и/или хидроцефалия, като отдава това на свързаното с дефекта понижение на феталния кортикотропин-рилизинг хормон [180].

#### **IV.5.1.4.2 Влияние на индикацията за прекъсване на бременността при извършване на дилатация и евакуация.**

Сред 25-те случая, прекъснати с хирургични методи, при 68% (17/25) индикацията е малформация на плода, при 28% (7/25) – загинал интраутеринно плод и при 4% (1/25) - ППРОМ. Анализът на влиянието на индикацията за прекъсване на бременността върху средното време за извършване на манипулацията показва статистически значимо по-дълго оперативно време при групата с малформация на плода, сравнена с групата със загинал интраутеринно плод ( $Z=-2,520$ ;  $p=0,016$ ). Това само по себе си подкрепя извършването на фетоцид преди дилатация и евакуация на витални бременности, което е и препоръка на много автори [119].

От друга страна, индикацията за прекъсване на бременността може съществено да повлияе избора на жената по отношение на метода за прекъсване, в случаите, когато такъв и е предоставен [213]. В проучване на *Kerns* и колектив върху бременни, прекъсващи бременността поради аномалии плода, в срок 14 - 24 г.с., 62% от жените са избрали Д&Е като метод за прекъсване [150]. Въпреки това, на практика този избор се реализира трудно [167]. В много държави, поради различни причини, преобладават едни или други методи за съответните индикации за прекъсване на бременността и гестационен срок. Проучване върху методите за прекъсване на бременност, приложени при жени с доказани фетални аномалии в Англия и Уелс показва, че преди 13 г.с. 55% от прекъсванията са били хирургични, за 13 и 14 г.с. процентът се обръща в полза на медикаментозния аборт и с нарастване на гестационния срок, процентът извършени хирургични аборти спада драстично, достигайки едва 5% в 20 г.с. и след нея. Такъв модел на разпределение е характерен за цяла Европа. Същият автор обобщава, че това се дължи на ограничена наличност на самия метод - едва 14% от бременните с фетални аномалии са имали възможност на избор на метод, а за бременните след 14 г.с., този процент е едва 8 [190].

## **IV.5.2. Външни фактори, повлияващи протичането на манипулацията**

### **IV.5.2.1. Влияние на обезболяването върху средното време за експулсия.**

Усещането за болка е силно индивидуално и зависи от множество фактори. Такава е респективно и необходимостта от обезболяване. Фактори, свързани с повишено усещане за болка са малък на брой предходни бременности, дисменорея, матка в ретроверзио-флексия, силно притеснение или депресия преди процедурата. По-малко болка обикновено изпитват жените, които имат предходно вагинално раждане. Влияние на гестационния срок върху усещането за болка при прекъсване на бременност във втори триместър е спорно. Някои проучвания съобщават за по-болезнени много ранните и по-напредналите гестационни срокове [239].

Известни компоненти на усещането за болка са физически такива (сензорни усещания), психологически (емоции, мотивация, начин на интерпретация) и социални (индивидуални обстоятелства, подкрепа). Физическото усещане за болка от областта на шийката и долния утеринен сегмент се предава от парасимпатиковите влакна на S2 - S4 - плексуса на *Frankenhauser*, те се анестезират с локална анестезия. Фундусът и долният утеринен сегмент са допълнително инервирани от симпатиковите влакна на T10 до L1 - част от същия плексус и респективно от *plexus hypogastricus inferior*, и влакна от овариалния плексус. Инервацията на ендометриума е недостатъчно проучена. Смята се, че там има известен брой опиоидни рецептори [23,239].

В хода на проучването, при индукционните методи за прекъсване на бременност с цел обезболяване са използвани НСПВС, опиоидни аналгетици и спазмолитици. Необходимостта от обезболяване, както и видът му, са преценявани според силата на изпитваната болка. Тази преценка е подчертано субективна. Съществува погрешно убеждение, че обезболяването, подобно на обезболяването в първи период на раждането, може да доведе до спиране на контракциите и удължаване на изхвърлянето. Смята се, също така, че спазмолитизи - със спазмолитични медикаменти (*Buscolysin*, *No spa*), е ефективна с цел намаляване на дискомфорта от контрактилната дейност. Тези две твърдения са неоснователни. Спазмолитиците имат ефект върху гладката мускулатура. Болката при индукционните методи произхожда главно от дилатацията на шийката, където гладко мускулните влакна са едва 15%. За целите на намаляване на болката в тези случаи са необходими обезболяващи - НСПВС и опиоидни аналгетици. Те сами по себе

си не могат да повлияят на контрактилната дейност, тъй като нямат влияние върху действието на абортифациента. НСПВС по своя механизъм на действие са инхибитори на простагландиновата синтеза. Следователно, те нямат ефект върху екзогенните простагландини. Действието на екзогенно внесените простагландини, с абортивна цел, не може да бъде блокирано от приложението на НСПВС [101]. Това е доказано в множество проучвания, използвали медикаменти от тази група, например ибупрофен, за обезболяване. Той е и препоръчвано средство за тази цел [193,200,203,204]. Опиоидните аналгетици (кодеин, трамадол, петидин, морфин), както и локорегионалните техники за обезболяване (епидурална аналгезия) са също много ефективни [175]. Тези техники и медикаменти се използват в световен мащаб от години.

В рамките на настоящото проучване, прави впечатление, че с натрупването на опит с даден индукционен метод се увеличава процента на обезболени пациентки. Това се отдава на емпиричното потвърждение на факта, че обезболяването не нарушава процеса на прекъсване на бременността. Напротив, адекватното обезболяване подобрява психо-емоционалното състояние на пациентката и има цялостен позитивен ефект, както непосредствено, така и по отношение на бъдещите репродуктивни събития в живота ѝ [174].

В рамките на проучването, от всички 290 пациентки, прекъснати с индукционни методи, едва 31,72% (92/290) са получили някаква форма на обезболяване. В 8,69% (8/92) от тях това е била епидурална аналгезия. Разглеждане на средното време за експулсия при индукционните методи, според наличното обезболяване, без оглед на конкретния метод, дава представа за влиянието на обезболяването.

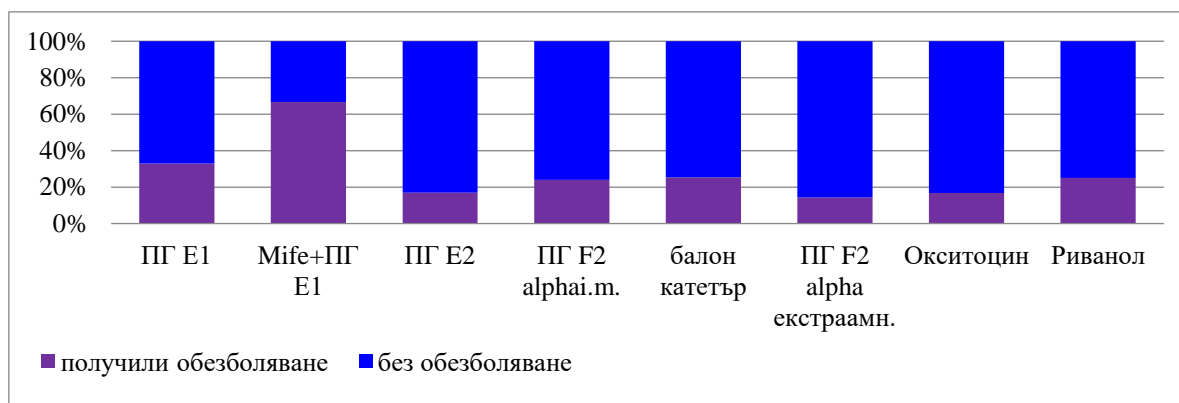
**Табл. 36.** Сравнение на средното време за експулсия според приложеното обезболяване при индукционните методи

Обезболяване	Брой	Средно време, в ч.	SD	Медиана	Интерквартилен размах
Без обезболяване	199	25,06	24,86	15,75	23,75
I.v, i.m., s.c. Обезболяване	84	19,58	22,56	12,46	12,64
Епидурална аналгезия	7	15,17	17,12	7,33	27,92

Обезболяването значимо скъсява средното време за експулсия ( $\chi^2=9,187$ ;  $p=0,010$ ). Като различията са съществени между жените не получили никакво обезболяване и тези получили такова i.v./i.m./s.c. ( $Z=-2,615$ ;  $p=0,009$ ), както и между жените без анестезия и

тези с епидурална такава ( $Z=-1,729$ ;  $p=0,084$ ). Необходимо е по-мощно проучване, за да може да се направи извод за конкретен вид обезболяване и медикамент.

Разпределението на пациентките, получили обезболяване, в различните групи по метод на прекъсване на бременността не е равномерно.



**Фиг. 36.** Процентно разпределение на пациентките, прекъснати с индукционни методи, по наличието на обезболяване

Таблица 37 представя броя и относителния дял на обезболените пациентки в отделните групи по метод на прекъсване на бременността и средното време за експулсия на плода за всеки метод.

**Табл. 37.** Разпределение на пациентките получили обезболяване, по методи, представени в брой и като относителен дял

Метод	Общ брой	Средна възраст	Брой жени получили обезболяване	Относителен дял на обезболените пациентки	Средно време за експулсия, в часове
Miso	85	31,26	28	33%	14
Mife+miso	42	30,93	28	66,6%	8,77
ПГ E2	47	31,89	8	17%	40
ПГ F2alpha интрамускулно	25	30,08	6	24%	31,14
Балон катетър	67	30,21	17	25,4%	26,34
ПГ F2alpha екстраамниално	14	28,14	2	14,3%	27
Окситоцин	6	34,50	1	16,7%	32,27
Риванол	4	25,00	1	25%	43,47

Най-съвременният метод - мифепристон-мизопропростол, има най-голям относителен дял обезболени жени - 66,6% (28/42). Той има и най-кратко време за експулсия - 8,77 часа. Този факт, сам по себе си е показателен за влиянието на обезболяването върху протичането на манипулацията. Отдаваме по-големия процент

обезболени жени в тази група на натрупания опит, който даде възможност да се отхвърлят съмненията за негативен ефект на обезболяването върху времето за експулсия.

За цялата група, не се установява зависимост между възрастовата структура и използването на обезболяване ( $p=0,642$ ). Това е очаквано поради силно субективния и индивидуален характер на усещането за болка, който не може да бъде отдаден единствено на фактора възраст. Не се установява и статистически значима зависимост между обезболяването и величината на кръвозагубата ( $\chi^2=0,636$ ;  $p=0,728$ ).

Съобразно препоръките на СЗО, обезболяване би следвало да се предлага на всяка жена, която съобщава за необходимост от такова [204]. Би следвало да са налични широка гама от перорални и парентерални аналгетици [200]. В практиката, обаче, липсва унифицирана схема или режим, препоръчван за обезболяване. В много проучвания обезболяването изобщо не е разглеждано като такова или му е обърнато много малко внимание. Специализирани ръководства препоръчват за медикаментозен аборт във втори триместър НСПВС, опиоидни аналгетици, контролирана от пациента аналгезия (*patient-controlled analgesia, PCA*), епидурална и спинална аналгезия. Една доза диклофенак, заедно с първата доза мизопростол, намалява необходимостта от опиоидни обезболяващи при бременности над 15 г.с. За контролирана от пациента аналгезия се препоръчва фентанил в единична доза от 50  $\mu\text{g}$ , като така се постига по-добър контрол на болката от колкото с единична доза от 25  $\mu\text{g}$ , както и в сравнение с морфин [139]. Епидуралната или спинална аналгезия са добър избор, когато условията позволяват, и са предпочитани от жените. Френско национално проучване от 2010 год. сочи, че над 90% от пациентките, прекъсващи бременност във втори и трети триместър са били обезболени с епидурална и по-рядко със смесена спинална-епидурална техника [95].

Проучване от 2015 год. сравнява два типа епидуралната аналгезия за медикаментозен аборт във втори триместър - такава с интермитентни болуси и такава с продължителна инфузия. Изследването обхваща 104 пациентки, обезболени по горе упоменатия начин и установява, че и двете техники имат добра аналгетична ефективност, но техниката с интермитентни болуси дава по-малък моторен блок и по-голяма степен на комфорт за пациентката [156]. Скандинавските държави, където медикаментозният аборт е много застъпена техника за всеки срок, имат множество разнообразни проучвания в областта. Те установяват, че силната болка, която жените изпитват по време на експулсия на плода оставя траен спомен. Още повече, запитани след време за

максималната степен на болката по време на процедурата, те дават по-висока оценка, отколкото са дали в самия ден на прекъсването [8 (3-10) vs. 7 (1-10),  $p < 0,001$ ]. Очевидно това се явява един траен мъчителен спомен, което именно налага срочно и адекватно обезболяване [174]. Проучване от 2016 год. разглежда възможностите на парацервикалния блок с цел обезболяване при медикаментозен аборт във втори триместър. Проучването сравнява парацервикален блок с бупивакаин и такъв с физиологичен разтвор. Парацервикалният блок и в двата случая е приложен един час след първата доза мизопростол. Установява се липса на съществена разлика в отчетеното максимално ниво на болка в двете групи (7 от 10 по скала за визуална оценка), тоест тя остава интензивна въпреки парацервикалния блок. Все пак, имайки предвид ограниченото във времето действие на такъв тип обезболяване и безспорната му ефективност при други манипулации, както и добрата поносимост на манипулацията, би могло да се мисли за приложението му при нужда - при начало на регулярни контракции [39].

В рамките на настоящото проучване, всички хирургични прекъсвания са извършени под анестезия. За обезболяване при дилатация и евакуация, е използвана краткотрайна венозна анестезия. Такава е използвана и за инструменталната ревизия след експулсия на плода и плацентата при индукционните методи, както и за евакуация на плацентата.

Препоръчвани в литературата техники за обезболяване за извършване на дилатация и евакуация са минимална седация/анксиолиза; умерена седация/аналгезия; дълбока аналгезия; обща анестезия. За намаляване на болката при процедурата се използва парацервикален блок. Парацервикален блок е изобщо препоръчителен за всички манипулации върху шийката и долния утеринен сегмент поради следоперативното обезболяване, което осигурява [239].

В заключение, обезболяването при индукционните методи за прекъсване на бременност във втори триместър има позитивно влияние върху протичането на процедурата. То подобрява поносимостта на манипулацията, скъсява времето за експулсия и има позитивен ефект върху психо емоционалното състояние на пациентката в дългосрочен план.

**IV.6. Сравнение на използваните в съвременната клинична практика методи за прекъсване на бременност във втори триместър по отношение на успеваемост за 24 часа, за 48 часа и над 48 часа, средно време за експулсия, средна кръвозагуба и неуспех на метода.**

Показателите средно време, успеваемост и неуспех на метода са дефинирани в Глава II „Материали и методи“. На табл. 33 е представено сравнение на приложените в проучването методи по гореизброените показатели.

**Табл. 38. Сравнителна таблица на използваните методи по отношение на средно време, кръвозагуба и успеваемост.**

Метод	Брой случаи	Средно време, в часове	Средна кръвозагуба, в ml	Успеваемост за 24 часа, в %
Мизопростол	85	14	137,76	90,6
Мифепристон + Мизопростол	42	8,77	104,05	100
Простагландин E2	47	40,17	150,43	29,8
Простагландин F2alpha i.m.	25	31,14	156,80	36
Простагландин F2alpha екстраамниално	14	27,08	157,14	57,1
Балон катетър	67	26,37 от инсерция на балона	198,88	61,2
		78,06 от инициране на прекъсването		
Риванол	4	43,48	162,50	0
Окситоцин	6	32,28	133,33	50
Хирургично прекъсване	25	0,34	370,0	100

Средното време за експулсия е най-кратко за метода мифепристон-мизопростол - 8,77 часа. Успеваемостта за 24 часа е 100%, а за 12 часа - 83%. В досегашната практика няма друг индукционен метод с такива характеристики. Недостатък на комбинирания метод е необходимостта от интервал между приема на двата медикамента - между 36 и 48 часа. Това удължава общата продължителност, но не увеличава болката и дискомфорта. В този интервал пациентките обикновено нямат никакви оплаквания. Възможно е в много малък процент от случаите (0,2 - 0,4%) експулсията на плода да стане в този интервал - след приложението на мифепристон и преди приложението на мизопростол [176].

След метода мифепристон-мизопростол, по средно време за експулсия се нарежда методът със самостоятелно приложение на мизопростол. При него средното време за експулсия е 14 часа. По-дългият интервал индукция-аборт предполага по-голяма простагландинова доза, повече странични ефекти - фебрилитет, гадене, повръщане, разстройство и повече болка и дискомфорт. Това прави приложението на мифепристон преди мизопростол силно препоръчително, но ако то не е възможно, самостоятелното приложение на мизопростол е адекватна алтернатива. Успеваемостта на метода за 24 часа е висока - 90,6%.

Всички останали методи имат средно време, надхвърлящо 24 часа.



**Фиг. 37.** Средно време за експулсия за индукционните методи

Наблюдаваното съществено различие в продължителността на експулсията между отделните методи има статистическа значимост ( $\chi^2=76,322$ ;  $p=0,001$ ).

Най-много случаи с протрахирана експулсия има при методите простагландин E2 и Риванол. Особено впечатление прави метода балон катетър на тежест. Средното общо време на процедурата достига 78 часа - или 3 дни и 6 часа, а максималната регистрирана продължителност с метода - 9 дни – времетраене, което се явява неприемливо при наличието на по-ефективни методи. Диапазонът на вариация на интервала индукция-аборт за групата е много голям, което предполага липса на предиктивност. Факт е липсата на унифициран протокол и значимите индивидуални различия в приложението на метода между отделните специалисти. Пациентките характеризират метода като силно емоционално травмиращ, а неговата успеваемост в рамките на 24 часа е едва 61,2%.

Приложението на простагландин F2 $\alpha$  интрамускулно е съпроводено с много изразени гастроинтестинални странични ефекти. Поради високата цена на единичната доза и респективно ограниченият ресурс, нерядко се е налагало ограничаване на броя приложения на пациент и приключване на манипулацията с окситоцин. Това резултира в дълъг интервал индукция-аборт от 31,14 часа и ниска успеваемост за 24 часа - 36%. Въпреки това, клинично наблюдение е, че методът е ценен като резервен такъв и високо ефективен при следване на схемата без прекъсване на приложенияте. Екстраамниалното приложение на същия медикамент е рентабилен и ефективен метод за прекъсване на бременност във втори триместър, с липса на неуспешни случаи в рамките на проучването и без описаните гастроинтестинални странични ефекти. Средното време от 27 часа е сходно с времето от инсерцията на балон катетър на тежест до експулсия на плода. Същевременно катетърът не се закача на тежест и самия метод се понася добре от пациентките. Успеваемостта в рамките на 24 часа е 57,1%.

Приложението на простагландин E2 има средно време от 40 часа и неуспех от 42,6%, което е най-високият регистриран неуспех сред методите в рамките на проучването. Успеваемостта за 24 часа е ниска - 29,8%, а максималната регистрирана продължителност е 5 дни.

Екстраамниално приложение на Риванол е метод с историческо значение. Приложен е на много малък брой жени. Регистрираното средно време за експулсия е 43,47 часа, при нулева успеваемост в рамките на 24 часа. Той не може да се характеризира като препоръчителен.

Самостоятелната инфузия на окситоцин за прекъсване на бременност във втори триместър дава дълго средно време за експулсия на плода - 32,27 часа. Необходими са високи дози за постигане на ефект. Съществува риск от водна интоксикация. Успеваемостта за 24 часа е 50%.

Сравнение между индукционни и хирургични методи по отношение на средна продължителност е неприемливо. Продължителността на хирургичното прекъсване е пряко зависима от уменията на оператора, заедно с останалите фактори, индивидуални за пациента като гестационен срок, паритет, предходни интервенции върху шийката и т.н. Така факторът време, сам по себе си, се явява по-скоро показател, характеризиращ оператора, от колкото процедурата като такава, особено в рамките на ограничен опит с манипулацията.

Средната регистрирана кръвозагуба е най-ниска за метода с най-малка продължителност - мифепристон-мизопростол.



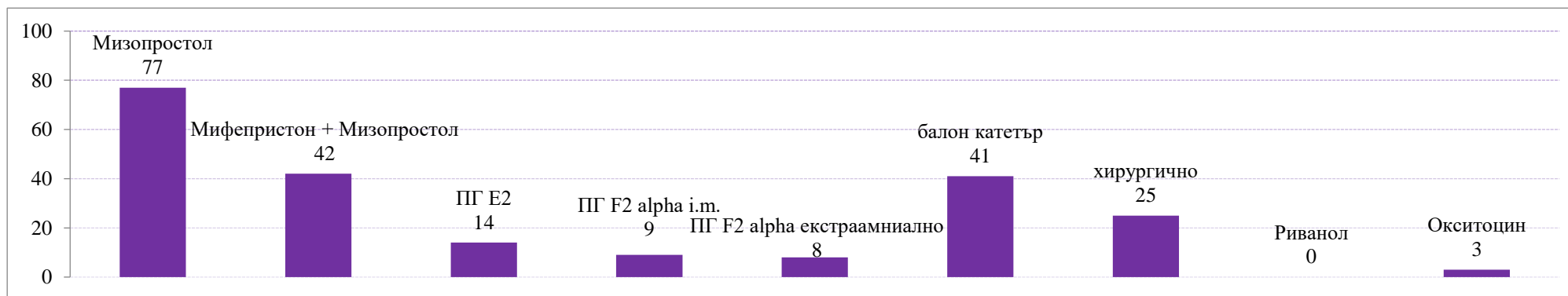
**Фиг. 38.** Средна кръвозагуба за всички методи

Анализ на цялата група установява статистически значимо влияние на метода за прекъсване върху величината на кръвозагубата ( $\chi^2=49,680$ ;  $p=0,001$ ), както и увеличаване на кръвозагубата с увеличаване на продължителността на манипулацията ( $\rho=0,124$ ;  $p=0,027$ ). Сред жените с кръвозагуба над 100 ml преобладават методите с приложение на мизопростол, простагландин E2 и балон катетър на тежест. Средната кръвозагуба при самостоятелно приложение на мизопростол е по-голяма от тази при комбинирания метод - мифепристон-мизопростол ( $Z=-5,531$ ;  $p=0,001$ ). Жените, със самостоятелно приложение на мизопростол имат по-малка кръвозагуба от тези, при които е приложен балон катетър на тежест ( $Z=-4,596$ ;  $p=0,001$ ). Методът балон катетър на тежест има най-голяма средна кръвозагуба сред индукционните методи. Хирургичният метод има изобщо най-голяма кръвозагуба. Наложително е да се отбележи, че повечето от тези хирургични прекъсвания са манипулации по спешност поради генитално кървене, което е регистрирано в общата кръвозагуба. Освен това, недостатъчният опит е предпоставка за по-голяма кръвозагуба, както и за по-голяма продължителност.

Общо при 219/315 пациентки или 69,5% от всички пациентки в проучването бременността е прекъсната в рамките на 24 часа от началото на процедурата. Разгледани като абсолютен брой, при най-много от тях бременността е прекъсната чрез самостоятелно приложение на ПГ E1 - мизопростол - 77 пациентки (виж фиг. 36). При всички индукционни методи, с изключение на мизопростол и мифепристон-мизопростол, има пациентки, при които експулсията е осъществена след 48-мия час.

Табл. 39. Успеваемост на всички методи за 24, успеваемост за 48 часа и над 48 часа

Метод	Мизопростол (ПГ E1)	Мифепристон + Мизопростол (ПГ E1)	ПГ E2	ПГ F2alpha интра-мускулно	ПГ F2 alpha екстра-амниално	Балон катетър	Хирургично	Риванол	Окситоцин
Успеваемост за 24 часа	90,6%	100%	29,8%	36%	57,1%	61,2%	100%	0%	50%
Експулсия между 24-ти и 48-ми час	9,4%	0%	46,8%	52%	28,6%	23,9%	0%	75%	33,3%
Успеваемост за 48 часа	100%	100%	76,6%	88%	85,7%	85,1%	100%	75%	83,3%
Случаи приключили след 48-ми час	0%	0%	23,4%	12%	14,3%	14,9%	0%	25%	16,7%



Фиг. 39. Брой пациентки, по методи, при които бременността е прекъсната в рамките на 24 часа. Общ брой- 219/315; 69,5

Най-много неуспешни процедури има при приложение на ПГ Е2 - 42,6% (35/82). Сходен процент неуспех имат приложението на балон катетър на тежест (10,6%; 8/75) и интрамускулното приложение на ПГ F2alpha (10,7%; 3/28). 6,3% (6/91) е неуспеха на самостоятелното приложение на мизопростол и 4,5% (2/44) - на комбинирания метод мифепристон-мизопростол. Няма неуспешни случаи при приложението на Риванол, окситоцин и ПГ F2alpha екстраамниално. В тези групи, обаче, има и много малък брой случаи, ниска успеваемост за 24 часа и голяма продължителност на процедурата.

**Табл. 40.** Сравнителна таблица на неуспех\* на използваните методи; представени са общ брой случаи и брой, и % неуспешни случаи за всеки метод

Метод	Общ брой случаи инициирани с метода	Брой случаи прекъснати с метода	Неуспех на метода	
			брой случаи	% от всички случаи инициирани с метода
Мизопростол	91	85	6	6,3%
Мифепристон + Мизопростол	44	42	2	4,5%
Простагландин Е2	82	47	35	42,6%
Простагландин F2alpha – i.m.	28	25	3	10,7%
Простагландин F2alpha екстраамниално	14	14	0	0%
Балон катетър	75	67	8	10,6%
Риванол	4	4	0	0%
Окситоцин	6	6	0	0%
Хирургично прекъсване	25	25	0	0%

\*неуспех е дефиниран като необходимост от смяна на метода за приключване на прекъсването на бременността

#### IV.7. Хирургичен или медикаментозен метод? Обсъждане.

Въпросът за избор на типа метод, в светлината на изложените резултати, към момента, стои повече пред здравната система, отколкото пред пациента. Мненията по отношение на хирургичното прекъсване в българските литературни източници са разнопосочни.

Според съвременни български автори във втори триместър се прилагат хирургични и медикаментозни методи, а понякога се използва съчетание и на двата. Технически до 16 г.с. евакуацията на маточното съдържимо става едноетапно. В този срок затруднения произтичат от необходимостта от по-голяма дилатация на цервикалния канал, което травмира маточната шийка, и от необходимостта от абортцанг за екстракция и евакуация на маточното съдържимо, което в ръцете на неопитен оператор може да доведе до нежелани последствия. След 16 г.с. се препоръчват екстраамниална инстилация на разтвори - дестилирана вода, високо концентриран разтвор на глюкоза, простагландини и др, и интраамниални инстилации – на хипертоничен разтвор на NaCl (25%) и простагландини. Медикаментозни средства - главно приложение на простагландини, могат да се използват за индуциране на маточни контракции практически по всяко време на бременността [16,30]. Хирургични интервенции за едноетапно прекъсване след 16 г.с. се прилагат изключително рядко, при акушерски ситуации, при които реално е застрашен животът на бременната и бременността трябва да бъде прекъсната незабавно. В такива ситуации в съображение влизат едноактното прекъсване на бременността през естествените родови пътища и хистеротомията - *Sectio parva* [14]. Алтернатива е и извършването на влагалищно цезарово сечение [30]. Съществуват и много крайни мнения сред българските автори [16], гласящи че едноетапно прекъсване след 15 г.с. не трябва да се извършва поради висок риск от тежки усложнения: хеморагичен шок, перфорация, емболия, лацерация, инкомплетна евакуация. От друга страна, водещи български специалисти приемат, че едноактното прекъсване в срок 16 - 24 г.с. се явява в много случаи по-малко рисково за пациентката от хистеротомия и има своето място в съвременното акушерство [14]. Интерес представлява опитът на проф. Атанасов, публикуван още 1985 год. Той описва 504 случая на едноетапно хирургично прекъсване в срок 13 – 18 г.с. без никакви компликации и смята, че методът има големи предимства.

Според съвременни чужди автори, крайгълен камък на избора е наличието на обучен персонал [164,166]. Хирургичният метод изисква специфични умения, подходящ инструментариум и адекватен годишен брой случаи за поддържане на квалификацията (RCOG, WHO) [200,203]. Когато тези условия са изпълнени, процедурата е безопасна и ефективна. Хирургичният аборт дава възможност за незабавно прекъсване на бременността, когато това се налага. В условия на остро настъпило, обилно генитално кървене, процедурата може да бъде животоспасяваща. Тя може да бъде планирана, като

всяка планова хирургична интервенция, и обичайно да бъде приключена в рамките на 10 - 15 мин [81]. При липса на опитен специалист се препоръчва използването на медикаментозни методи. Такива могат да се приложат и когато няма налични условия и оборудване, необходими за извършване на хирургичен аборт. Още повече, след адекватно обучение, медикаментозен аборт може да се извърши в основната си част и от среден медицински персонал. Успеваемостта на медикаментозния метод практически не зависи от опита на специалиста, а от спазване на протокола [164].

Съществуват изразени регионални различия в предпочитанията на единия или другия метод – в САЩ 96 % от второ тримесечните прекъсвания са хирургични, в Англия и Уелс - 75%, а в Китай, Финландия и Швейцария практически всички прекъсвания в този срок са медикаментозни [33,215]. За Китай, например, рутинни са мифепристон и мизопростол за прекъсване в срок между 10 и 16 г.с. и интраамниално приложение на риванол за бременности над 16 г.с. [116]. Това говори за различие в регионалните протоколи, препоръки и наличен ресурс, а не за клинично превъзходство на единия или другия метод.

Сравнение между хирургично и медикаментозно прекъсване под формата на контролирано рандомизирано проучване е трудно, тъй като пациентките предпочитат сами да изберат метода вместо да бъдат рандомизирани. Съществуват едва две проучвания, сравняващи съвременните препоръки за медикаментозен аборт – комбиниран режим на мифепристон и мизопростол, с дилатация и евакуация. Първото е на *Grimes* от 2004 год. на жени между 14 и 19 г.с. В рамките на една година, 62% от жените, отговарящи на критериите за включване в проучването, са отказали рандомизиране, желаейки хирургично прекъсване. Проучването е прекратено поради твърде бавно набиране на пациентки, но от взелите участие 18 пациентки (9 прекъснати с Д&Е и 9 с мифепристон-мизопростол), пациентките, при които е приложен метода мифепристон-мизопростол, са съобщили за повече болка и нежелани реакции [115]. Проучване, на същия водещ автор от 1980 год., сравнява Д&Е с интраамниална инстилация на простагландин F2 $\alpha$  (*Grimes* 1980 год.). Комбинираната честота на леки усложнения (дефинирани от авторите като кървене, не налагащо кръвопреливане, фебрилитет, цервико-вагинална травма и реакция на простагландините) е по-ниска при Д&Е, в сравнение с приложението на простагландини, както е по-нисък и броят на леки и тежки усложнения [114]. И в двете проучвания, пациентките с Д&Е са имали по-кратък болничен престой [165].

Второто съвременно проучване е на *Kelly* и колектив от 2010 год. В него, от 229 обхванати, отговарящи на изискванията, жени в срок 13 - 19+6 г.с., 47% са отказали рандомизиране поради силно предпочитание на единия от методите - хирургично прекъсване в 67% и медикаментозно в 33%. Жените, прекъснати хирургично са изпитали по-малко болка, имали са по-малко кървене и по-малък процент неочаквана по продължителност хоспитализация [146].

При дадена възможност за избор, преобладаващата част от пациентките биха предпочели хирургично прекъсване на бременността пред индукционен метод. В горесцитираното проучване на *Kelly* и колектив, 100% от жените рандомизирани за хирургична интервенция биха избрали този метод отново, докато само 53% от жените, прекъснали медикаментозно, биха повторили този избор [146]. Не трябва да се пренебрегва факта, че възможността за избор на метод има позитивен психологически ефект върху жената и е свързан с по-добро възприемане и по-висока удовлетвореност от самата манипулация [150,163]. Редица фактори имат отношение към формиране на предпочитание в бременната по отношение на начина за прекъсване на бременността. Сред жените, които предпочитат медикаментозно прекъсване, причини са желание да се избегне анестезията и хирургичната интервенция и необходимост от създаване на емоционална връзка с плода. Някои жени приемат индукционните методи като по-близки до естествения механизъм на приключване на бременност и смятат, че така ще преодолеят загубата си по-лесно. В случаите на интраутеринно загинал плод, например, много семейства, особено в по-религиозни общества, желаят медикаментозно прекъсване, за да се запази плода интактен. Така след експулсията могат да се извършат необходимите религиозни обреди. За някои жени физическият акт на сбогуване с плода помага за преодоляване на събитието. Това важи особено за случаите, при които се експулсира мъртъв плод. За други жени процесът на индуциране на аборт, който е много сходен с естественото раждане, е силно емоционално травмиращ поради неизбежната загуба на плода. Те биха желали хирургично прекъсване на бременността под анестезия, при което не участват съзнателно в процеса и нямат спомен за него [213].

Ретроспективно проучване от 2011 год., на *Bryant* и колектив, на прекъсвания по медицински индикации (фетални аномалии или интраутеринна смърт на плода), в 13 - 24 г.с., сравнява индукционни методи с Д&Е. Проучването включва 399 жени и заключава, че Д&Е е значимо по-безопасна и ефективна от индукцията на аборт във втори триместър по цитираните индикации. Авторите препоръчват, особено в тези емоционално

натоварени случаи, да се дава избор на жените по отношение на метода и изчерпателна информация за сравнителната им ефективност и безопасност [61].

Голяма част от факторите, повлияващи избора на жените в тази ситуация, са психо-емоционални и базирани на индивидуалните възможности на пациентката за справяне със ситуацията [150]. Това не бива да се пренебрегва, особено в случаите на дългоочаквана и силно желана бременност, чиято загуба може да доведе до значима психологическа травма. *Korenromp* и кол. проучват детайлно дългосрочните психологични последствия след прекъсване на бременност поради фетална малформация. Те установяват, че на четвъртия месец след прекъсване на бременността, 46% от жените страдат от пост-травматично стресово разстройство. Цифрата намалява до 21% на 16-тия месец. Честотата на депресивно разстройство е съответно 28% на 4-тия месец и 13% на 16-тия месец от аборта [151]. Обзор на *Steinberg* от 2011 год. на наличните проучвания по темата сочи, че жените, прекъсващи бременността си поради фетални аномалии, имат сходна психо емоционална травма с тези, преживяли друг вид перинатална загуба [214]. Загубата на една бременност във всеки срок може да доведе до продължителни чувства на тъга или вина, като психо-емоционалното състояние след аборта зависи пряко от това преди него [66]. Рискови фактори са липса на социална подкрепа, недостатъчно разбиране в семейството, силно желана бременност, раздвоение по отношение на решението за и/или необходимостта от прекъсване на бременността, морално противопоставяне на аборта като процедура, религиозна принадлежност. При такива жени трябва да обсъди възможността за психологична подкрепа, специализирани консултации и проследяване [177]. Кохортни проучвания показват, че възприемането и толерирането на който и да е от двата метода е по-добро, когато съответства на желанието на жената [122]. Това прави необходимо предоставянето на възможност за избор на жените по отношение на метода на прекъсване на бременността [146,166] и осигуряване на персонал и ресурс за извършване на двата типа методи [203].

Ретроспективно проучване върху 297 пациентки 14 - 24 г.с., на *Autry* и кол., 2002 год., сравняващо Д&Е с медикаментозни методи, показва по-малко усложнения при пациентки с Д&Е [45]. Проучване, разглеждащо медикаментозния и хирургичен аборт във втори триместър по отношение на усложненията, установява по-голяма честота на странични ефекти, инкомплетен аборт и кървене при медикаментозния метод. Приема също, че честотата на леки инфекции за индукционните методи е вероятно по-висока. В

светлината на тези находки, авторите заключават, че при налични специалисти, способни да извършват дилатация и евакуация, тя би следвало да е предпочитания метод [108].

Обзор на СЗО установява превъзходство на Д&Е пред медикаментозните методи по отношение на безопасност и ефективност [70]. Въпреки това, някои специалисти намират самото извършване на манипулацията в напреднал гестационен срок за много стресово [152,162]. Съществуват и редица чисто организационни пречки в осигуряването на достъп до процедурата. В Англия и Уелс, например, дилатация и евакуация се извършва основно в частния сектор [199]. В държавните болници често липсва обучен персонал, ресурс и мотивация. Ситуацията в повечето европейски държави е сходна. Медикаментозният аборт във втори триместър, по механизъм на протичане е много близък с индукцията на раждане, процедура с която има много опит и която се провежда ежедневно в една специализирана АГ болница. За сметка на това, дилатацията и евакуацията изисква специализирани умения, които обикновено не се покриват от курса на специализация, както и непрекъснатото им поддържане чрез практика [166].

В заключение, Д&Е и медикаментозното прекъсване с мифепристон и мизопростол, са безопасни и ефективни методи за прекъсване на бременност във втори триместър. Трябва да има стремеж към осигуряване на адекватно обучени специалисти, които да предлагат и извършват и двата метода. При липса на конкретна индикация, налагаща единия или другия метод, изборът би следвало да се съобрази с предпочитанията на пациентката, когато това е възможно [166,200,203].

#### **IV.8. Заключение, алгоритъм за избор на метод и протокол за медикаментозно прекъсване на бременност във втори триместър**

От постигнатите в настоящото проучване резултати, методът мифепристон-мизопростол ясно се очертава като оптимален метод за прекъсване на бременност във втори триместър. Постигнатите резултати са сравними с тези в наличните проучвания, представени в литературния обзор. Въвеждането на този метод в ежедневната практика доведе до значима промяна в извършването на манипулацията и отношението към нея. На фона на увеличаващите се диагностични възможности за откриване на фетални аномалии, наред с други фактори, прекъсването на бременност във втори триместър става все по-честа процедура. Същевременно се установи резистентност и нежелание, както на висшия, така и на средния медицински персонал да се ангажира с такива пациентки. Причината за това до голяма степен се крие в несигурност в самата процедура

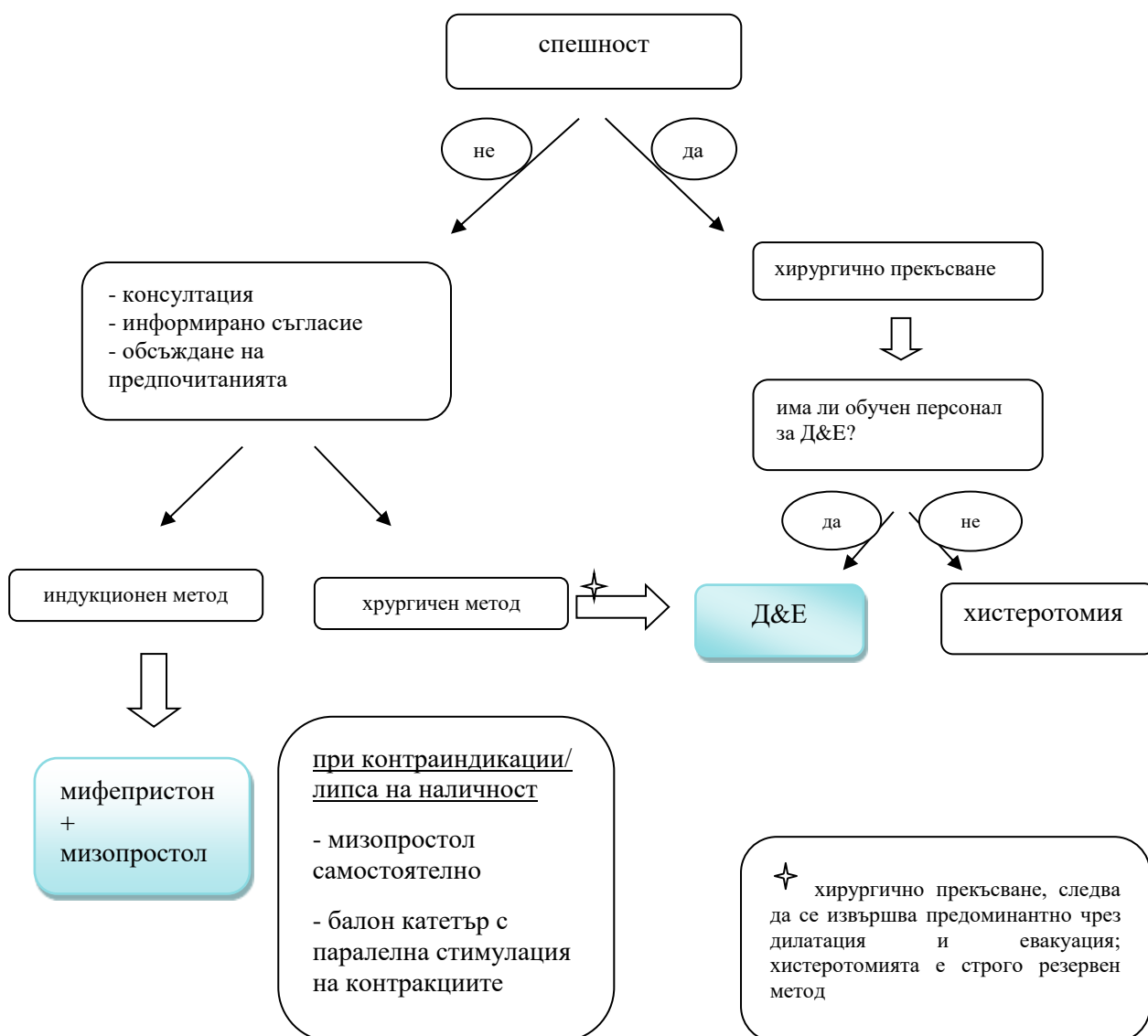
и в множеството прилагани до момента методи без стандартизиран протокол, и без наличие на метод с доказана ефективност. Притеснението и несигурността в персонала директно се пренася върху пациента, особено при поява на неочаквани обстоятелства [40]. Повторяемостта на резултатите при комбинираното приложение на мифепристон и мизопростол дава възможност за известна предиктивност на процедурата и по-плавен работен процес. При спазване на протокола, в големия процент, прекъсванията протичат гладко. С натрупването на опит с метода се наблюдава установяването на едно по-позитивно отношение към процедурата и сигурност на персонала по отношение на очаквания резултат и странични ефекти. Прекъсванията с този метод протичат по-бързо, отколкото с прилаганите до момента методи в клиниката, и се понасят по-добре от пациентките. Още повече, големият процент завършват в рамките на една 12-часова работна смяна (83%), което се отчита като плюс както за пациентката, така и за персонала.

В случаите, когато мифепристон не може да бъде приложен, самостоятелното приложение на мизопростол също има висока ефективност. Когато не може да се приложи нито мифепристон, нито мизопростол, и няма условия за хирургично прекъсване чрез дилатация и евакуация, в съображение би следвало да влезе балон катетър с паралелна стимулация на контрактилната дейност. Опитът с балон катетър на тежест е дългогодишен, но резултатите сочат, че някои малки промени могат да оптимизират процедурата значимо. Не се препоръчва приложение на метода като рутинен, но негово сериозно предимство е възможността бременността да се прекъсне без приложение на медикаменти, ако това е необходимо условие. Това е ценно в случаи на тежко общо състояние, чернодробна или бъбречна недостатъчност с нарушен метаболизъм и екскреция на лекарствените средства или при наличие на един или повече маточни цикатрикси и висок риск от приложението на утерокинептици. Паралелна окситоцинова стимулация, стартирана с инсерцията на балона скъсява времето за индукция. Приложение на мизопростол, вместо окситоцин, паралелно с балон катетъра е друга възможност за значително скъсяване на интервала за експулсия. Такъв метод не е рутинно прилаган в болницата и е удачно да се разработи като резервен.

На фона на световния опит към момента, хирургичното прекъсване чрез дилатация и евакуация е област, която би следвало да се развие у нас. Необходимо е наличие на обучен персонал, който да може да извърши дилатация и евакуация при

необходимост, а в идеалния случай - и по желание на пациентката. Способността да се евакуира бременността трансцервикално при спешност може да бъде животоспасяваща. Д&Е има редица предимства пред хистеротомията, като единствена друга възможност за спешна евакуация на маточното съдържимо при запазване на репродуктивната способност. Хистеротомия (*Sectio Parva*) за прекъсване на бременност във втори триместър, в съвременната клинична практика, би следвало да се извършва само при невъзможен цервикален достъп, в случаи на обемни пространство-заемащи процеси в шийката и/или истмуса [163].

Наличието на алгоритъм за избор на конкретен метод би подпомогнал клиничната дейност особено в случаите на спешност. Представяме примерен такъв:



**Фиг. 40.** Алгоритъм за избор на оптимален метод за прекъсване на бременност във втори триместър

**Протокол за медикаментозен аборт с мифепристон и мизопропростол за гестационен срок 13 – 22 г.с.**

След взето решение за прекъсване на бременността се провеждат следните изследвания, прегледи и консултации:

- кръв, урина, кръвна група, резус фактор, време на кръвене и на съсирване
- общ преглед, изключващ контраиндикации за прекъсване на бременността
- гинекологичен преглед
- ултразвуков преглед
- преданестезиологична консултация
- генетична консултация според индикацията за прекъсване
- обсъждане на информирано съгласие

При липса на контраиндикации и подписано **информирано съгласие** се пристъпва към приложение на медикаментите.

• **Мифепристон** се приема през устата, в доза 200 mg\* (\*200 mg според препоръките на СЗО и 600 mg според КХП). Не се налага пациентката да бъде хоспитализирана между приема на двата медикамента, обичайно този период преминава без никакви субективни оплаквания. Задължително се дава телефон за контакт с отделението, болницата и/или лекуващия лекар при възникнали проблеми, и указания къде и как да потърси спешна помощ при установена необходимост.

• След 36 - 48 часа пациентката се хоспитализира, поставя се траен венозен източник (**абокат**), преустановява се приема на храна и вода през устата, започва приложение на **мизопропростол**; препоръчван режим – 400 µg вагинално на 3 часа, до 5 апликации, след апликация на всяка доза жената остава в легнало положение за 30 мин.

- Текуща интравенозна хидратация, антиеметици и антипиретици при необходимост.
- Рутинно **проследяване на пулс, температура, кръвно налягане** и визуална проверка за генитално кървене на всеки час.

- Контейнер за колекция на **материал за генетично изследване**, ако такова е удачно съобразно генетичната консултация и според индикацията, се оставя до леглото на жената или се предава на дежурната акушерка. Уточнява се какъв материал е необходим и как да се съхрани до предаване на лабораторията.
  
- След експулсията на плода и плацентата, необходимостта от **инструментална ревизия** се преценява на базата на клиничното състояние на пациентката. При интактен плод и видимо цяла плацента, особено ако плодът и придатъците са експулсирани *in toto*, при липса на генитално кървене и добре контрахирана матка, ревизия не е необходима. Пациентката остава под наблюдение за 2 - 4 часа и, при липса на усложнения, може да бъде дехоспитализирана. В случаите, когато се извършва инструментална ревизия се налага антибиотична профилактика. Задължително трябва да има условия за престой в болницата, при възникнала необходимост.
  
- Профилактично **антибиотично покритие** не е наложително (СЗО). Преценката остава индивидуална.
  
- **Обезболяване** се предлага на всяка жена - с **НСПВС**: Ибупрофен, Диклофенак; **опиоидни аналгетици**- петидин, морфин, трамадол, кодеин; при налични условия в болничното заведение, подходящи са също **контролирана от пациента аналгезия и епидурална аналгезия**.
  
- **Фетоцид**. При медикаментозен аборт, извършването на фетоцид се препоръчва след 20+6 г.с. (СЗО). Преди 20 г.с. рискът от експулсия на жив плод в хода на прекъсване на бременността е минимален. При хирургично прекъсване, извършването на фетоцид остава по преценка на специалиста. Рационално е да се извършва след 18 г.с.
  
- **Проследяване**. Комплетна експулсия се верифицира преди дехоспитализация. Контролен преглед се провежда след първата последваща менструация.
  
- **Следваща бременност**. При безпрепятствено протекла манипулация, жената може да забременява след един възстановен менструален цикъл (практически на третия месец след прекъсването на бременността).

#### **IV.8. Софтуерна разработка - електронен калкулатор на режима за аборт във втори триместър**


В рутинната работа на едно натоварено акушерско отделение, спазването на три часов дозов режим на простагландинова апликация, се оказва трудно, особено в извънработно време. Това, обаче, е съществено важно за плавното протичане на манипулацията и постигане на оптимално време за експулсия. Практиката показва, че не са редки и съвсем тривиални грешки в изчислението на момента на приложение, когато предписанието гласи „на три часа” или „след 36 - 48 часа”. За тази цел бе изработено приложение, което да улесни ежедневната работа. То изчислява часа на първата и последващи простагландинови апликации при зададен час на прием на антипрогестерона. Това позволява лесно да се избере оптимален момент на прием мифепристон, който да осигури удачен час за простагландиновите апликации. Приложението включва и възможност за изчисление на гестационния срок на пациентката към момента на начало процедурата. Не рядко пациентката получава протокол за прекъсване от комисията за прекъсване на бременност по медицински индикации, но самата процедура започва дни по-късно. Причините за това могат да бъдат многобройни - от необходимост за лечение или консултация с оглед на съпътстващо на заболяване, до корекция на непредвидени състояния или отклонения, или невъзможност за постъпване по лични и социални причини. Програмата позволява да се зададе избран бъдещ момент, в който се планира стартиране на процедурата. След задаване на необходимите данни, програмата изчислява часовете на приложение на медикаментите. При разпечатване на текущия екран и регистриране на името на пациентката се получава лесен за проследяване индивидуализиран терапевтичен режим, който може да се прикачи към историята на заболяването на пациентката. Така в лесен за ориентация порядък се представят име, гестационен срок, ден и час на прием на мифепристон, ден и час на апликациите на мизопростол. Обновяване на страницата изтрива въведените данни и може да се започне обработване на данните на следваща пациентка. Същевременно са положени максимални усилия приложението да е достатъчно лесно за употреба и разбираемо, за да може да намери реално приложение в практиката.


Пример за употреба на приложението:

В първото поле е въведена датата, на която е планирана консултацията пациентката. Второто поле е ПРМ. Бутонът „Изчисли ГС” показва срокът на бременността към избрания бъдещ момент.

**Аборт във втори триместър - калкулатор на режима**

Калкулатор на гестационния срок

Дата:   Въведете датата, на която бихте желали да стартирате индуциране на аборт във втори триместър.

ПРМ:  

Гестационен срок  с. и  д.


**Фиг. 41.** Компютърно приложение „Аборт във втори триместър- калкулатор на режима” – първа част, примерно изчисление

В следващото поле следва да се отбележи планирания прием на мифепристон. В първата секция може да се провери и какъв ще бъде гестационният срок към този конкретен момент. Двете секциите на приложението са напълно самостоятелни.

Режим за индуциране на медикаментозен аборт във втори триместър /12с.0д. - 24с.0д./

- прием на Мифепристон- 200мг. перорално еднократно
- след 36-48 часа стартирайте вагинална апликация на Мизопростол- 400мкг, на 3-часов интервал, до експулсия.

**Прием на Мифепристон**

Дата:   Час:  :  : Въведете дата и час на приема на Мифепристон.

Препоръчителен интервал за стартиране апликациите на **Мизопростол**

От  до

**Фиг. 42.** Компютърно приложение „Аборт във втори триместър - калкулатор на режима” – втора част, примерно изчисление


Така например, пациентката се представя пред Комисия по прекъсване на бременността и получава протокол на 28.01.16, четвъртък в 12.00 часа, и би могла, при липса на контраиндикации, да започне индукция на медикаментозен аборт. Бутонът „Изчисли” показва, че ако пациентката приеме мифепристон в този момент, би следвало

да бъдат започнати апликации на мизопростол на 30.01.16 - събота, в полунощ. Имайки предвид, че пациентката е към този момент в 17 г.с., и при липса на индикации за спешност, вероятно не е желателно да се започва планово прекъсване на бременност в полунощ, в събота. Въвеждайки друга дата и час за прием на мифепристон, може да се планира друг удачен момент за започване на приложението на простагландин. Така например, прием в събота сутрин, в 09.00 часа, ще даде възможност за стартиране на мизопростол след сутрешния рапорт в понеделник, 01.02.16.

Режим за индуциране на медикаментозен аборт във втори триместър  
/12с.0д. - 24с.0д./.

- прием на Мифепристон- 200мг. перорално еднократно
- след 36-48 часа стартирайте вагинална апликация на Мизопростол- 400мкг, на 3-часов интервал, до експулсия.

#### Прием на Мифепристон

Дата:   Час:  :  : Въведете дата и час на приема на мифепристон.


Препоръчителен интервал за стартиране апликациите на **Мизопростол**

От  до

*Фиг. 43. Компютърно приложение „Аборт във втори триместър- калкулатор на режима” – втора част, примерно изчисление с цел търсене на удачен интервал за стартиране на мизопростол*

Третата част на приложението показва конкретните часове за приложение на мизопростол, след като е въведен избраният час за първа апликация.

#### Първа апликация на Мизопростол

Дата:   Час:  :  : Въведете дата и час на първата апликация на мизопростол.

Последващи апликации на **Мизопростол**


*Фиг. 44. Компютърно приложение „Аборт във втори триместър- калкулатор на режима” – трета част, примерно изчислени*


И така, при конкретната пациентка, след приложение на първата доза в понеделник, след сутрешния рапорт - 01.02.16 - 08.15 часа, бутонът „Изчисли” показва часовете за следващите приложения.

Следващата фигура показва страницата в цялостния ѝ вид:

### Аборт във втори триместър - калкулатор на режима

Калкулатор на гестационния срок

Дата:   Въведете датата, на която бихте желали да стартирате индуциране на аборт във втори триместър.

ПРМ:  


Гестационен срок  с. и  д.

---

Режим за индуциране на медикаментозен аборт във втори триместър /12с.0д. - 24с.0д./

- прием на Мифепристон- 200мг. перорално еднократно
- след 36-48 часа стартирайте вагинална апликация на Мизопропростол- 400мкг, на 3-часов интервал, до експулсия.

Прием на Мифепристон


Дата:   Час:  :  : Въведете дата и час на приема на Мифепристон.

Препоръчителен интервал за стартиране апликациите на Мизопропростол

От  до

---

Първа апликация на Мизопропростол

Дата:   Час:  :  : Въведете дата и час на първата апликация на Мизопропростол.

Последващи апликации на Мизопропростол

**Фиг. 45.** Компютърно приложение- Аборт във втори триместър - калкулатор на режима, в цялостен вид

Такъв индивидуализиран лист бе приложен към текущата документация на пациентки, приети за прекъсване на бременността във втори триместър в клиниката. Установи се, че дежурната акушерка практически го използва в деня на

простагландиновите апликации за по-лесното им проследяване и ориентация за очакваното време за експулсия. При тези пациентки бе регистрирано много прецизно спазване на режима и минимално разминаване във времето между насрочената и реално аплицираната доза простагландин, в рамките на минути. Това може лесно да се въведе в работата на всяко отделение и реално улеснява ежедневната дейност. Линк за приложението може да се запамети на работния плот на служебния компютър и да бъде лесно достъпно за персонала. Във връзка със задължителния минимум компютърна грамотност необходим така или иначе за работа с болничен софтуер, работата с това приложение не би представлявала трудност.

## V. ИЗВОДИ

1. На фона на намаляване на броя раждания, броя спонтанни аборти и броя аборти по желание за периода 2010 – 2014 год., броят аборти по медицински индикации остава относително постоянен, както в страната, така и в СБАЛАГ „Майчин дом”. Най-честата индикация за прекъсване на бременност във втори триместър (13 – 22 г.с.) в болницата е фетална малформация.
2. В клиничната практика се прилагат множество методи за прекъсване на бременност във втори триместър, като липсва алгоритъм за избор на конкретен метод. Методите се прилагат с големи вариации в режима. Някои от тях са морално остарели и имат незадоволителна ефективност.
3. Приложението на мифепристон и мизопростол е съвременен метод за индукция на аборт във втори триместър, който показва оптимални характеристики сред проучените методи: най-кратко време за експулсия, най-малка кръвозагуба и най-висока успеваемост в рамките на 24 часа (100%).
4. При липса на мифепристон, самостоятелното приложение на мизопростол е също препоръчителен метод за прекъсване на бременност във втори триместър.
5. Методът балон катетър на тежест има дълго средно време за експулсия, голяма кръвозагуба, ниска успеваемост за 24 часа и висок процент неуспешни случаи. Той е ценен резервен метод при неуспех на други методи, както и в случаите, когато приложение на простагландини е противопоказано или невъзможно, като в последния случаи, необходимо за практиката е унифициране и оптимизиране на протокола за приложение.
6. Методи с приложение на простагландин E2, простагландин F2alpha (Carboprost) - интрамускулно или екстраамниално, екстраамниално приложение на Риванол и самостоятелно приложение на окситоцин имат ниска успеваемост при настоящия им начин на прилагане.
7. Хирургичното прекъсване чрез дилатация и евакуация е слабо застъпено в настоящата клинична практика у нас. То се явява животоспасяваща манипулация при спешност и резервен метод при неуспех на индукционните методи.

8. Обезболяването при индукционните методи за прекъсване на бременност във втори триместър подобрява поносимостта на манипулацията, скъсява времето за експулсия и има позитивен ефект върху психо-емоционалното състояние на пациентката в дългосрочен план. Приложението на спазмолитици с тази цел не е ефективно.

9. Факторите възраст, гестационен срок, индикация за прекъсване на бременността, анамнеза за аборт в първи триместър и прекарано цезарово сечение оказват влияние върху протичане на манипулацията. Продължителността на процедурата е самостоятелен фактор повлияващ кръвозагубата.

## **ПРЕПОРЪКИ**

1. Поддържане на централизирана за страната база данни за абортите по гестационен срок и възникналите усложнения при извършването им.

2. Подготовка на специалисти, способни да извършват дилатация и евакуация с резултати сравними със световните по отношение на кръвозагуба, продължителност и усложнения.

3. Предоставяне на възможност за избор на жената по отношение на метода за прекъсване на бременността във втори триместър поради по-доброто възприемане на манипулацията и положителният ефект върху дългосрочното психо-емоционално състояние на пациентката в тези случаи.

4. Изготвяне на общоприети протоколи за прилаганите методи за прекъсване на бременност във втори триместър и препоръки за избор на конкретен такъв.

## **VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### ***1. С научно-теоретичен характер***

Направен е цялостен систематичен преглед на методите за прекъсване на бременност във втори триместър в исторически план и до момента.

Направен е анализ на честотата на индуцираните аборти и на тези по медицински индикации за страната.

Направен е паралел между двата метода, приети за „златен стандарт” в световен мащаб: медикаментозният индукционен метод - мифепристон-мизопростол и хирургичният метод - дилатация и евакуация.

### ***2. С научно-приложен характер***

Изследвани са наличните в практика методи за прекъсване на бременност във втори триместър и са сравнени на базата на основните им характеристики: средно време, успеваемост, кръвозагуба, процент неуспешни случаи.

Изследвани са факторите, които оказват влияние върху протичането на манипулацията.

За първи път е приложен комбинираният метод с антипрогестерон - мифепристон и простагландин - мизопростол за прекъсване на бременност във втори триместър.

### ***3. С потвърдителен характер***

Разгледана е анамнезата за аборт в първи триместър (прекарана дилатация и кюретаж) при нераждали жени като фактор скъсяващ времето за експулсия при индукция на аборт във втори триместър.

Разгледана е удовлетвореността на пациентката от приложената ѝ процедура.

### ***4. Методични приноси***

Изготвен е примерен алгоритъм за избор на метод за прекъсване на бременност във втори триместър

Изготвен е примерен протокол за медикаментозен аборт с мифепристон и мизопростол във втори триместър.

Изработено е компютърно приложение „Аборт във втори триместър - калкулатор на режима” за изчисляване на режима на приложение на мифепристон и мизопростол.

## ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Протокол за медикаментозен аборт. Изготвил: Андреана Андреева, Й. Димитров, Б. Маринов. Акуш. Гинекол., 2015; 54(9): 62-66.
2. Андреева, А., Д. Цветков, Б. Маринов. Медикаментозен аборт- настояще, бъдеще? Акуш. Гинекол., 2015, Suppl 2-1, 13-16.
3. Андреева, А. Медикаментозен аборт- 15- 22 г.с. първи стъпки с приложението на мифепристон в България. Акуш. Гинекол., 2014; 53 Suppl 2: 6-9.
4. Андреева, А., Б. Маринов, М. Цанкова. Прекъсване на бременност по медицински индикации – проблеми, нормативни пропуски, хаос. До кога? Акуш. Гинекол., 2014, 53; Suppl 1: 29-32.
5. Андреева А., Б. Маринов, Прекъсване на бременност във втори триместър - анализ на случаите на СБАЛАГ "Майчин дом", София от 2012 г. Има ли нужда от промяна? Акуш. Гинекол., 2013; 52 Suppl 2: 32-9.
6. Маринов, Б., А. Андреева, Прекъсване на бременност в България- минало, настояще, перспективи. Медикаментозен аборт - препоръки на СЗО. Акуш. Гинекол., 2013; 52 Suppl 2: 24-9.
7. Андреева, А., Б. Маринов, М. Цанкова- Прекъсване на бременност чрез интраутеринна екстраамниална инфузия на синтетичен аналог на PGF 2 alpha – Акуш. Гинекол., 2012, 51, Suppl 2, 6-10.
8. A.P. Andreeva, M. Tsankova, B. Marinov - First experience with extraamniotic intrauterine prostaglandin f2 alpha for mid trimester pregnancy termination – rare case of severe complication: a case report- International Journal of Gynecology & Obstetrics 10/2012; 119: S281. Impact Factor – 1.836
9. Маринов, Б., А. Андреева, М. Цанкова – Някои възможности за приложение на простагландините в акушерството /предварително съобщение/- Акуш. Гинекол., 2011, 50, Suppl. 2, 34-35
10. Андреева А., Б. Маринов – литературен обзор - Прекъсване на бременността във втори триместър - съвременни методи и тенденции Акуш. Гинекол., 2011, 50, 4, 35-41
11. Маринов, Б., А. Андреева, К. Миланова – Профилактика на възпалителните усложнения след спонтанен аборт и аборт по медицински индикации в първи и втори триместър /предварително съобщение/- Акуш. Гинекол., 2010, 49, Suppl. 2. 48-50

12. Маринов, Б., А. Андреева, К. Миланова – Прекъсване на бременността във второто тримесечие – методи, фактори, усложнения - Акуш.Гинекол.,2010,49,Suppl.2. 43-47
13. Маринов, Б., А. Дуковски, А. Андреева, К. Миланова, М. Цанкова, К. Кръстева, В. Манчев – Сравнителна оценка ефективността и безопасността на три метода за прекъсване на бременността във второто тримесечие /предварително съобщение/ - Акуш.Гинекол.,2010,49,Suppl.1, 51-54

### **УЧАСТИЯ НА КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. А. Андреева - Прекъсване на бременността с лекарствени продукти във втори триместър. Практически семинар - медикаментозен аборт, София, 13.02.2016
2. А. Андреева – Как да направим медикаментозен аборт в България- налични медикаменти, логистика. „Абортът в XXI век” - симпозиум, София, 29.06.2015
3. А. Андреева, Б. Маринов - Комбиниран режим на Мифепристон и Мизопростол за прекъсване на бременност във втори триместър-XXXIV Национална Акушерска Конференция, Елените, 06.2015.
4. Д. Цветков, А. Андреева, Б. Маринов - Медикаментозен аборт – настояще, бъдеще?- XXXIV Национална Акушерска Конференция, Елените, 06.2015.
5. Андреева А. - Медикаментозен аборт 15 - 22г.с. първи стъпки по правилата. - XXXIII Национална Акушерска Конференция, Елените, 06.2014
6. Андреева А., Б. Маринов, М. Цанкова - Прекъсване на бременност по медицински индикации – проблеми, нормативни пропуски, хаос. До кога? - XIII Национален конгрес по АГ, Пловдив, 13-16.03.2014
7. Андреева,А., Маринов, Б. - Прекъсване на бременност във втори триместър-анализ на случаите на СБАЛАГ „Майчин дом“ от 2012 г. Има ли нужда от промяна? XXXII Нац. Акуш. Конф.,Ахелой,27-29,06,2013г.
8. Маринов, Б., А. Андреева - Прекъсване на бременност - минало, настояще, перспективи. Медикаментозен аборт - препоръки на СЗО XXXII Нац. Акуш. Конф.,Ахелой,27-29,06,2013г.
9. A.P. Andreeva, M. Tsankova, B. Marinov - First experience with extraamniotic intrauterine prostaglandin f2 alpha for mid trimester pregnancy termination – rare case of severe complication: a case report. Rome, Italy, FIGO, 2012.

10. Маринов, Б., М. Цанкова, А. Андреева - Някои възможности за приложение на препарата Магнецит при патологична бременност XXXI Нац. Акуш. Конф., Златни пясъци, 14-16.06.2012г.
11. Андреева, А., Маринов, Б., М. Цанкова - Прекъсване на бременността във втори триместър чрез интраутеринна екстраамниална инфузия на разтвор на PGF2alpha XXXI Нац. Акуш. Конф., Златни пясъци, 14-16.06.2012.
12. Андреева, А., Б. Маринов - Прекъсване на бременност във втори триместър- съвременни методи и тенденции - XXX Юбилейна Нац. Акуш. Конфер., Китен, 23-25.06.2011
13. Маринов, Б., А. Андреева, М. Цанкова - Някои възможности за приложение на простагландините в акушерството- предварително съобщение - XXX Юбилейна Нац. Акуш. Конфер., Китен, 23-25.06.2011
14. Маринов, Б., А. Андреева, К. Миланова и кол. - Прекъсване на бременността във второто тримесечие – методи, фактори благоприятстващи манипулацията, усложнения.- XXIX Нац. Акуш. Конф., Поморие, 24-26.06.2010.
15. Маринов, Б., А. Андреева, К. Миланова - Профилактика на възпалителните усложнения след спонтанен и аборт по медицински индикации в първото и второто тримесечие.- XXIX Нац. Акуш. Конф., Поморие, 24-26.06.2010.

## КНИГОПИС

1. Андреев Ж., Б. Кютюкчиев, Вл. Димов. Простагландини в акушерството и гинекологията. Медицина и физкултура. София, 1983
2. Андреева, А. Медикаментозен аборт- 15- 22г.с. първи стъпки с приложението на мифепристон в България. Акуш. Гинекол.,2014;53 Suppl 2:6-9.
3. Андреева А., Б.Маринов – литературен обзор - Прекъсване на бременността във втори триместър- съвременни методи и тенденции. Акуш.Гинекол.,50,2011,4, 35-41.
4. Андреева А., Б. Маринов. Прекъсване на бременност във втори триместър-анализ на случаите на СБАЛАГ "Майчин дом", София от 2012 г. Има ли нужда от промяна? Акуш.гинекол.2013;52 Suppl 2:32-9. 168.
5. Андреева, А., Б. Маринов, М. Цанкова. Прекъсване на бременност по медицински индикации – проблеми, нормативни пропуски, хаос. До кога? Акуш. Гинекол.,53, 2014; Suppl 1:29-32.
6. Андреева, А., Б.Маринов, М. Цанкова - Прекъсване на бременност чрез интраутеринна екстраамниална инфузия на синтетичен аналог на PGF 2 alpha – Акуш. Гинекол., 51, 2012, suppl2,6-10.
7. А. Андреева, Д. Цветков, Б. Маринов. Медикаментозен аборт- настояще, бъдеще? Акуш. Гинекол., 2015,Suppl 2-1,13-16.
8. Атанасов А. Клинични и експериментално проучвания на съвременните оперативни и индукционни методи за прекъсване на напреднала бременност- ефикасност и безопасност: т.1-3. дисертационен труд на придобиване на научна степен доктор на науките, НИАГ, София, 1985г.
9. Атанасов, А. Комплексни клинично-експериментални проучвания на оперативните методи за прекъсване на ранна бременност с оглед профилактиката на усложненията. Дисертация за придобиване на научна степен „доктор“. Издателство на медицинска академия. София, 1974.
10. Божинова С. Простагландини в акушеро-гинекологичната практика. II допълнено издание. София, 1998г.
11. Божинова С., К. Порожанова. Простагландин F2 $\alpha$  (Prostin 15M) за прекъсване на бременност във II триместър., Акуш. Гинекол.,52, 2013, 2, 53-56.
12. Василев, Н. Изкуствено прекъсване на бременността. Ръководство за практически упражнения по акушерство и гинекология. под редакцията на Г. Йорданов, Медицина и физкултура, 1991.
13. Десподова, Ц., С. Григоров, А. Димитров, Б. Маринов, И. Борисов.- Прекъсване на бременност с високи дози окситоцин във втория триместър при жени с мъртъв плод. Пробл.Акуш.Гинекол., XII, 1984, 100-104.
14. Димитров, А., А. Николов- Едноактно прекъсване на бременност във втори триместър (16-24г.с.)- съвременни показания, медицински аспекти на подготовката и изпълнението, Акуш.Гинекол., 41, 5, 2002, 47-51.
15. Димитрова, В, Т. Чернев, Р. Русева, Ж. Карагъзова, Н. Кънчева – Прекъсване на бременността във втори триместър със и без простагландини, Акуш.Гинекол., 38, 1, 1999, 3-7.

16. Козовски, И. Акушерство, под редакцията на Ал. Хаджиев, Ал. Яръков, Н. Василев, МИ „Арсо“, 1998г.
17. Козовски И. Оперативно акушерство. Издателско сдружение „S&S“. 1993.
18. Маринов, Б., А. Дуковски, А. Андреева, К. Миланова, М. Цанкова, К. Кръстева, В. Манчев – Сравнителна оценка ефективността и безопасността на три метода за прекъсване на бременността във второто тримесечие /предварително съобщение/ - Акуш.Гинекол., 49, 2010, Suppl.1, 51-54.
19. Маринов, Б., А. Андреева. Прекъсване на бременност в България - минало, настояще, перспективи. Медикаментозен аборт - препоръки на СЗО. Акуш. Гинекол.,2013;52 Suppl 2:24-9.
20. Маринов,Б., А.Андреева,К.Миланова – Прекъсване на бременността във второто тримесечие – методи, фактори, усложнения - Акуш.Гинекол., 49, 2010, Suppl.2. 43-47.
21. Маринов,Б., А.Андреева,К.Миланова – Профилактика на възпалителните усложнения след спонтанен аборт и аборт по медицински индикации в първи и втори триместър /предварително съобщение/- Акуш.Гинекол., 49, 2010, Suppl.2. 48-50.
22. Марков Д., Ултразвуков скрининг за хромозомни и структурни аномалии на плода между 11-14 гестационна седмица”, дисертационен труд за придобиване на научна степен „доктор“, МУ – София, 2005г.
23. Марков П. Анатомия на женските полови органи. Инервация на женските гениталии. В: Гинекология. Учебник за студенти и специализанти. Под редакцията на А. Димитров и В. Златков. Медицинско издателство АРСО, 2013, 28-29.
24. НЦОЗА. Кратък статистически справочник здравеопазване. 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015. Налични на <http://ncphg.government.bg/pechat/166-nac-zdr-danni/кратък-статистически-справочник.html>.
25. Николов А., М. Атанасова - Медикаментозно индуциран ранен аборт, Акуш.Гинекол. 52, 2013, 6, 61-64.
26. Сираков М. “Off label” употребата на някои медикаменти. II част. Употреба “off label” на Misoprostol. Акуш.Гинекол. 2012;51(3): 50-54.
27. Сираков М. “Off label”- употреба на някои медикаменти. I част. Акуш.Гинекол. 2012;51(2): 29-32.
28. Сомова, Л. Простагландини. Медицина и физкултура. София. 1987.
29. Стамболов, Б. и сътр. – Използване на Мизопропростол за прекъсване на бременност по медицински показания във втори триместър. Акуш. Гинекол, 41, 2, 2002, 24-25.
30. Стойков Св. Избрани глави от гинекологичната практика, том I. Издателски център МУ Плевен, 2004.
31. Стойков Св., А. Емин, В. Таболов. Еволюция в методиките за терапевтичен аборт през втория триместър в гинекологична клиника при „УМБАЛ-Плевен”. Акуш.Гинекол, 44, 4, 2005,21-26.
32. Чернев Т. Модерни неинвазивни методи за прекъсване на бременността през II -ия триместър, Акуш.Гинекол, 38, 2, 1999,55-56.
33. Abortion statistics, England and Wales: 2005. London: Department of Health; 2006 (Statistical Bulletin 2006/01; July 4 2006. Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk>.

34. Abortion Statistics England and Wales: 2011. London: Department of Health; May 29 2012.
35. ACOG: Diagnosis and management of fetal death. ACOG Technical Bulletin Number 176- January 1993. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 291-9.
36. Achilles SL, Reeves MF; Society of Family Planning. Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP guideline 20102. *Contraception*. 2011 Apr;83(4):295-309. doi: 10.1016/j.contraception.2010.11.006. Epub 2011 Feb 12.
37. AJOG. Comparison of single intra-amniotic injection of 15-methyl prostaglandin f2 alpha for termination of second trimester pregnancy: an international multicentre study. *1977;129:601—6*.
38. Allen R., MD, MPH, Barbara M. O'Brien, MD. Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. *Reviews In Obstetrics & Gynecology*,2,3,2009, 159-168.
39. Andersson IM, Benson L, Christensson K, Gemzell-Danielsson K. Paracervical block as pain treatment during second-trimester medical termination of pregnancy: an RCT with bupivacaine versus sodium chloride. *Hum Reprod*. 2016 Jan;31(1):67-74. doi: 10.1093/humrep/dev286. Epub 2015 Nov 15.
40. Andersson I, K. Gemzell-Danielsson, K. Christensson. Caring for women undergoing second-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception* 89 (2014) 460–465.
41. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):81-4.
42. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod*. 1998 Oct;13(10):2962-5.
43. Ashok PW, Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Jul;106(7):706-10.
44. Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GM. Midtrimester medical termination of pregnancy: a review of 1002 consecutive cases. *Contraception*. 2004 Jan;69(1):51-8.
45. Autry AM, Hayes EC, Jacobson GF, Kirby RS. A comparison of medical induction and dilation and evacuation for second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Aug;187(2):393-7.
46. Baekelandt J, Bosteels J. Laparoscopic hysterotomy for a failed termination of pregnancy: a first case report with demonstration of a new surgical technique. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 May-Jun;22(4):544. doi: 10.1016/j.jmig.2015.02.007. Epub 2015 Feb 18.
47. Bagga R, Chaudhary N, Kalra J: Rupture in an unscarred uterus during second trimester pregnancy termination with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Oct;87(1):42-3.
48. Bani-Irshaid, I, T.Z. Athamneh, D. Bani-Khaled, M. Al-Momani, H. Dahamsheh. Termination of second and early third trimester pregnancy: comparison of 3 methods. *Eastern Mediterranean Health Journal*, Vol. 12, No. 5, 2006.
49. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993;24(4):236–40.
50. Bartley J, 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 gynecology* 2002;109:1290-4.

51. Basu JK, Basu D. The management of failed second-trimester termination of pregnancy. *Contraception*. 2009. Aug;80(2):170-3. doi: 10.1016/j.contraception.2009.01.015. Epub 2009 Mar 4. 155.
52. Bebbington MW, Kent N, Lim K et al: A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 187:853-857, 2002.
53. Berghella V, Airoidi J, O'Neill AM et al: Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG*. 2009 Aug;116(9):1151-7. Epub 2009 May 11.
54. Bhathena RK, Sheriar NK, Walvekar VR, Guillebaud J. Second trimester pregnancy termination using extra-amniotic ethacridine lactate. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Nov;97(11):1026-9.
55. Bhattacharjee N, Ganguly RP, Saha SP. Misoprostol for termination of mid-trimester post-Caesarean pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Feb;47(1):23-5.
56. Berg Ch., M. Ludwig, N. Sturm, K. Diedrich, U. Gembruch, A. Geipel. Intraamniotic ethacridine lactate instillation versus vaginal PGE1 in second trimester termination of pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology* 126 (2006) 193-196.
57. Borgatta, L. *Glob.lib.women' med. Labour induction termination of pregnancy* ISSN 1756-2228; 2011 DOI 10.3843.
58. Borgida AF, Rodis JF, Hanlon W, Craffey A, Ciarleglio L, Campbell WA. Second-trimester abortion by intramuscular 15-methyl-prostaglandin F2 alpha or intravaginal prostaglandin E2 suppositories: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 1995 May;85(5 Pt 1):697-700.
59. Boza AV, de Leon RG, Castillo LS et al: Misoprostol preferable to ethacridine lactate for abortions at 13-20 weeks of pregnancy: Cuban experience. *Reprod Health Matters*. 2008 May;16(31 Suppl):189-95.
60. Britton L., Bryant A. When off-label is illegal: Implications of mandating the FDA-approved protocol for Mifepristone-induced abortions. *Women's Health Issues* 25-5 (2015) 433-435.
61. Bryant AG, Grimes DA, Garrett JM, Stuart GS. Second-trimester abortion for fetal anomalies or fetal death: labor induction compared with dilation and evacuation. *Obstet Gynecol*. 2011 Apr;117(4):788-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820c3d26.
62. Burkman RT, Atienza MF, King TM et al: Hyperosmolar urea for elective midtrimester abortion. Experience in 1,913 cases *Am J Obstet Gynecol* 131:10-17, 1978.
63. Bygdeman M, Christensen NJ. Termination of second-trimester pregnancy by luminaria and intramuscular injection of 15-methyl PGF2alpha or 16-phenoxy-w-17,18,19,20-tetranor PGE2 methylsulfonamide. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1983; 62:535-36.
64. Bygdeman M, K. Gemzell-Danielsson. An historical overview of second trimester abortion methods. *Reproductive health matters* 2008;16:196-204.
65. Chai J, Tang OS, Hong QQ, Chen QF, Cheng LN, Ng E, Ho PC. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. *Hum Reprod*. 2009 Feb;24(2):320-4. doi: 10.1093/humrep/den425. Epub 2008 Dec 1.

66. Cameron S. Induced abortion and psychological sequelae. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 24 (2010) 657–665.
67. Carbonell J. L., M. A. Torres, R. Reyes, L. Ortega, F. García-Gallego, C. Sánchez. Second-trimester pregnancy termination with 600- $\mu$ g vs. 400- $\mu$ g vaginal misoprostol and systematic curettage post expulsion: a randomized trial. *Contraception* 77 (2008) 50–55.
68. Carbonell J.L.L., Varela L, Velazco A, Tanda R, Cabezas E, Sanchez C, (1999) Early abortion with 800 $\mu$ g of misoportol by the vaginal route. *Contraception*, 59, 219-225.
69. Chapman SJ, Crispens M, Owen J, Savage K. Complications of midtrimester pregnancy termination: the effect of prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Oct;175(4 Pt 1):889-92.
70. Cheng L. Surgical versus medical methods second-trimester induced abortion: RHL commentary 2008. *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva; WHO.
71. Cheung KW, Ngu SF, Cheung VY. Sonographic characteristics of the uterus in asymptomatic women after second-trimester medical termination of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2015 Apr;34(4):611-6. doi: 10.7863/ultra.34.4.611.
72. Christoph B, M Ludwig, N Sturm, K. Diedrich, U. Gembruch, A. Giepel. Intraamniotic ethacridine lactate instillation versus vaginal PgE1 in second trimester termination of pregnancy. *EJ Obs&Gyn and Repr.Biol*. 126.2006 193-196.
73. Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate postpartum period. *Obstet Gynecol*. 1997 Oct;90(4 Pt 2):703-4.
74. Cicinelli E1, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol*. 2000 Mar;95(3):403-6.
75. Clark C., J. Blum, K. Blanchard, L. Galvao, H. Fletcher, B. Winikoff. Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 76 Ž2002. 6574.
76. *Clinical practice handbook for safe abortion*, WHO, 2014.
77. Comendant R., Hodorogea S., Sagaidac I. Complications and safety. In: Rowlands S, editor. *Abortion Care*. Cambridge University Press; 2014. p. 122-130.
78. Corson SL, Bolognese RJ. Use of intramuscular 15(S)-15-methyl prostaglandin F2 alpha in failed abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1989;133(2):47–51).
79. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* May 15 1993;341(8855):1258–61.
80. Cuellar Torriente M: Silent uterine rupture with the use of misoprostol for second trimester termination of pregnancy : a case report. *Obstet Gynecol Int*. 2011;2011:584652. Epub 2011 Apr 19.
81. Dark AC, Miller L, Kothenbeutel RL, Mandel L. Obesity and second-trimester abortion by dilation and evacuation. *J Reprod Med*. 2002;47:226–30.
82. Darney PD, Sweet RL. Routine intraoperative ultrasonography for second trimester abortion reduces incidence of uterine perforation. *J Ultrasound Med*. 1989 Feb;8(2):71-5.
83. Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papanтониou NE et al: Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. *BJOG*. 2005 Jan;112(1):97-9.

84. Department of Health Abortion Statistics, England and Wales: Statistical Bulletin 2012/1. London: Department of Health, July 2013. [www.gov.uk/government/collections/abortion-statistics-for-england-and-wales](http://www.gov.uk/government/collections/abortion-statistics-for-england-and-wales).
85. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Kahraman Bg. Frequent low-dose misoprostol for termination of second-trimester pregnancy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004 Mar;9(1):11-5.
86. Dilek TU, Doruk A, Gozukara I, Durukan H, Dilek S. Effect of cervical length on second trimester pregnancy termination. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Jun;37(6):505-10. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01391.x. Epub 2011 Feb 23.
87. Dickinson JE: Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):352-6.
88. Dickinson JE, Evans SF: The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 186:470-474, 2002.
89. Dickinson JE, Doherty DA: Optimization of third-stage management after second-trimester medical pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Sep;201(3):303.e1-7. Epub 2009 Jul 26.
90. Dickinson JE, Doherty DA. Factors influencing the duration of pregnancy termination with vaginal misoprostol for fetal abnormality. *Prenat Diagn*. 2009 May;29(5):520-4. doi: 10.1002/pd.2236.
91. Dickinson JE, Godfrey M, Evans SF. Efficacy of intravaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Med*. 1998 May-Jun;7(3):115-9.
92. Diedrich J, Drey E; Society of Family Planning. Induction of fetal demise before abortion. *Contraception*. 2010 Jun;81(6):462-73. doi: 10.1016/j.contraception.2010.01.018. Epub 2010 Mar 12.
93. Domrose CM, Geipel A, Berg C et al: Second- and third-trimester termination of pregnancy in women with uterine scar - previous cesarean delivery. Termination of pregnancy (TOP) in women with uterine scar due to previous cesarean section. *Contraception*. 2011 Nov 11.
94. Drife J. An historical perspective. In: Rowlands S, editor. *Abortion Care*. Cambridge University Press. 2014:6-15.
95. Dubar G, Benhamou D. Anesthesiologists' practices for late termination of pregnancy: a French national survey. *Int J Obstet Anesth*. 2010 Oct;19(4):395-400. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.05.005.
96. Durocher J., J. Bynum, W León, G Barrera, B Winikoff. High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG*. 2010 Jun; 117(7): 845–852. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02564.x.
97. Edelman DA, Brenner WE, Mehta AC, Philips FS, Bhatt RV, Bhiwandiwalla P.(1976) A comparative study of intraamniotic saline and two prostaglandin F<sub>2</sub>alpha dose schedules for midtrimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 125, 188-195.
98. Edwards RK, Sims SM: Outcomes of second-trimester pregnancy terminations with misoprostol: comparing 2 regimens. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):544-8; author reply 548-50.
99. Elimian A1, Verma U, Tejani N. Effect of causing fetal cardiac asystole on second-trimester abortion. *Obstet Gynecol*. 1999 Jul;94(1):139-41.

100. Esteve JL, Gallego FG, Llorente MP et al: Late second-trimester abortions induced with mifepristone, misoprostol and oxytocin: a report of 428 consecutive cases. *Contraception*. 2008 Jul;78(1):52-60. Epub 2008 May 21.
101. Fiala C, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Human Reprod* 2005; 20(11): 3072-7.
102. Gamble SB, Strauss LT, Parker WY, Cook DA, Zane SB, Hamdan S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Abortion surveillance--United States, 2005. *MMWR Surveill Summ*. 2008 Nov 28;57(13):1-32.
103. Gardó S, Nagy M. Intra-amniotic Rivanol injection for the mid-term interruption of pregnancy. *Orv Hetil*. 1989 Nov 5;130(45):2411-3.
104. Garipey AM, Chen BA, Hohmann HL, Achilles SL, Russo JA, Creinin MD. Transvaginal administration of intraamniotic digoxin prior to dilation and evacuation. *Contraception*. 2013 Jan;87(1):76-80. doi: 10.1016/j.contraception.2012.07.019. Epub 2012 Sep 7.
105. Gemzell-Danielsson, K. et al. Medical abortion beyond the 1<sup>st</sup> trimester including fetal death in utero. A practical guide for healthcare professionals. *Affinités Santé*, 2015.
106. Ghorab MN, El Helw BA. Second-trimester termination of pregnancy by extra-amniotic prostaglandin F2alpha or endocervical misoprostol. A comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Apr;77(4):429-32.
107. Green J, Borgatta L, Sia, M, Kapp N, Saia K, Carr-Ellis S, Vragovic O. Intervention rates for placental removal following induction abortion with misoprostol, *Contraception* 2007;76:310-3.
108. Grossman D, Blanchard K, Blumenthal P. Complications after second trimester surgical and medical abortion. *Reprod Health Matters*. 2008 May;16(31 Suppl):173-82. doi: 10.1016/S0968-8080(08)31379-2.
109. Grzeskowiak L.E. Off-label prescribing in pregnancy—a case of risky business or business as usual? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 187 (2015) 78–79.
110. Golditch IM, Solberg N: Induction of midtrimester abortion with intraamniotic urea, intravenous oxytocin and laminaria. *J Reprod Med* 15:225-228, 1975.
111. Gómez Ponce De León R, Wing Da. Misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second and third trimester of pregnancy - a systematic review. *Contraception*. 2009 Apr;79(4):259-71.
112. Gottlieb C, Lundström-Lindstedt V, Swahn ML, Bygdeman M. Vacuum aspiration for termination of early second trimester pregnancy after treatment with vaginal prostaglandin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70(1):41-5.
113. Goyal V: Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 May;113(5):1117-23.
114. Grimes DA, Hulka JF, McCutchen ME. Midtrimester abortion by dilatation and evacuation versus intra-amniotic instillation of prostaglandin F2 alpha: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Aug 1;137(7):785-90.
115. Grimes DA, Smith MS, Witham AD. Mifepristone and misoprostol versus dilation and evacuation for midtrimester abortion: a pilot randomised controlled trial. *BJOG*. 2004 Feb;111(2):148-53.

116. Guideline for medical abortion for 10–16 weeks of gestation. Shanghai: Shanghai Public Health Bureau; 1999; Family planning guideline. Beijing: China Family Planning Association; 2005.
117. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18; (3):CD000494.
118. Hagar DL, Valley MT, Rayburn WF, Carey JC. Midtrimester pregnancy termination for fetal malformations. Use of intravaginal prostaglandin E2. *J Reprod Med.* 1997 Aug;42(8):497-500.
119. Hammond C, Chasen S. Dialation and Evacuation. In M Paul et al. (eds.) *Management of Unintended and Abnormal Pregnancy.* Chichester: Wiley-Blackwell, 2009: Chapter 11.
120. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation. *Hum Repro* 2005;20:2348-54.
121. Heikinheimo O, Suhonen S, Haukkamaa M. One- and two-day mifepristone-misoprostol intervals are both effective in medical termination of pregnancy. *Reproductive Biomedicine Online*, 2004: Volume 8.
122. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment. *BMJ* 1993;307:714-7.
123. Herabutya Y, Chanarachakul B, Punyavachira P: Induction of labor with vaginal misoprostol for second trimester termination of pregnancy in the scarred uterus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Dec;83(3):293-7.
124. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. Second trimester pregnancy termination: a comparison of 600 and 800 micrograms of intravaginal misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001 Jun;27(3):125-8.
125. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomised controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *BJOG.* 2005 Sep;112(9):1297-301.
126. Hern, W, *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2011; doi 10.3843/GLOWM.10442.
127. Hern W. Laminaria, induced fetal demise and misoprostol in late abortion. *Inter J Gynecol Obstet.* 2001;75:279-286.
128. Hern WM, Oakes AG: Multiple Laminaria treatment in early midtrimester outpatient suction abortion: A preliminary report. *Adv Plann Parent* 12: 93, 1977.
129. Herring, C, McManus, A., Weeks, A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: An analysis of 18 000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *International Journal of Pharmacy Practice* Volume 18, Issue 4, August 2010, Pages 226-229.
130. Hou SP, Fang AH, Chen QF, Huang YM, Chen OJ, Cheng LN. Termination of second-trimester pregnancy by mifepristone combined with misoprostol versus intra-amniotic injection of ethacridine lactate (Rivanol®): a systematic review of Chinese trials. *Contraception.* 2011 Sep;84(3):214-23. doi: 0.1016/j.contraception.2011.01.018. Epub 2011 Mar 11.
131. <http://www.johnstonsarchive.net/policy/abortion/ab-bulgaria.html>.
132. <http://novosurgical.com/>.

133. [https://www.cookmedical.com/data/resources/productReferences/RH-DM-CRBS-EN-201408\\_M3.pdf?905860](https://www.cookmedical.com/data/resources/productReferences/RH-DM-CRBS-EN-201408_M3.pdf?905860).
134. <http://gynexcorporation.com/laminaria3mm.aspx>.
135. <http://www.sorevan.com/pro-5-1.html#>.
136. Induced abortion In: Williams Obstetrics 23<sup>rd</sup> Edition, edited by F. Cunningham et al. 2010.226-234.
137. Imran F, Anser A, Danish N, Fatima N. Misoprostol for the purpose of mid-trimester termination of pregnancy: a comparative study with prostaglandin F2 alpha. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010 Oct-Dec;22(4):87-91.
138. Jackson JE, Grobman WA, Haney E, Casele H. Mid-trimester dilation and evacuation with laminaria does not increase the risk for severe subsequent pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Jan;96(1):12-5. Epub 2006 Dec 28.
139. Jackson E, Kapp N. Pain control in first-trimester and second-trimester medical termination of pregnancy: a systematic review. *Contraception*. 2011 Feb;83(2):116-26. doi: 10.1016/j.contraception.2010.07.014. Epub 2010 Aug 30.
140. Jiang Q, Yang L, Ashley C, Medlin EE, Kushner DM, Zheng Y. Uterine rupture disguised by urinary retention following a second trimester induced abortion: a case report. *BMC Womens Health*. 2015 Jan 22;15:1. doi: 10.1186/s12905-014-0159-9.
141. Kai K, Karakida S, Kono M, Sasaki T, Togo K, Tsuno A, Nishida Y, Narahara H. Effects of parity and gestational age on second-trimester induction-abortion interval in combination with osmotic dilators and gemeprost. *Contraception*. 2012 Aug;86(2):147-52. doi: 10.1016/j.contraception.2011.11.016. Epub 2012 Jan 5.
142. Kalish RB, Chasen ST, Rosenzweig LB, Rashbaum WK, Chervenak FA. Impact of midtrimester dilation and evacuation on subsequent pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct;187(4):882-5.
143. Kapp N, Borgatta L, Stubblefield PG, Vragovic O, Moreno N. Mifepristone in second-trimester medical abortion: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1304-10.
144. Kashanian M, Akbarian, H. Baradaran. Extra-amniotic saline infusion vs. cervical traction with Foley catheter for second- trimester pregnancy termination. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2006) 92, 159—160.
145. Kashiwara N, Fujibayashi Y. Interruption of pregnancy by extraovular instillation of a solution. *Sanfu Shinpo* 1949;1:24.
146. Kelly T, Suddes J, Howel D, Hewison J, Robson S. Comparing medical versus surgical termination of pregnancy at 13-20 weeks of gestation: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1512-20. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02712.x. Epub 2010 Sep 22.
147. Kelly T, Suddes J, Howel D, Hewison J, Robson S. Cervical preparation for second trimester dilation and evacuation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD007310. doi: 10.1002/14651858.CD007310.pub2.
148. Kerényi TD, Mandelman N, Sherman DH: Five thousand consecutive saline inductions. *Am J Obstet Gynecol* 116:593-600, 1973.
149. Kerényi TD, Den T: Intraamniotic instillation of saline and prostaglandin for midtrimester abortion. In: Zatuchni GI, Sciarra JJ, Speidel JJ, (eds): *Pregnancy Termination: Procedures, Safety, and New Developments*. Hagerstown, Harper & Row, 1979.

150. Kerns J, Vanjani R, Freedman L, Meckstroth K, Dreyer EA, Steinauer J. Women's decision making regarding choice of second trimester termination method for pregnancy complications. *Int J Gynecol Obstet* 2012;116:244-8.
151. Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Visser GH. Adjustment to termination of pregnancy for fetal anomaly: a longitudinal study in women at 4, 8, and 16 months. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Aug;201(2):160.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.007. Epub 2009 Jun 26.
152. Lalitkumar S, M. Bygdeman, K. Gemzell-Danielsson. Mid-trimester induced abortion review. *Human Reproduction Update*, 13,1,2007, 37-52.
153. Leader J, Bujnovsky M, Carlan SJ, Triana T, Richichi K. Effect of oral misoprostol after second-trimester delivery: a randomized, blinded study. *Obstet Gynecol* 2002;100:689-94).
154. Lembrych S, Z. Olbrot. Fertility following abortion, using Boero's method (author's transl). *Zentralbl Gynakol*. 1981;103(3):154-6.
155. Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JA, Ankum WM, Mol BW. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016 Jan;31(1):34-45. doi: 10.1093/humrep/dev274. Epub 2015 Nov 2.
156. Leone Roberti Maggiore U, Silanos R, Carlevaro S, Gratarola A, Venturini PL, Ferrero S, Pelosi P. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for pain relief during termination of pregnancy: a prospective, double-blind, randomized trial. *nt J Obstet Anesth*. 2015 Oct 1. pii: S0959-289X(15)00125-9. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.08.014. [Epub ahead of print].
157. Letourneur B, Parant O, Tofani V et al: [Uterine rupture on unscarred uterus following labor induction for 2(nd)trimester termination of pregnancy with oral misoprostol: conservativemanagement]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002 Jun;31(4):371-3.
158. Li ZX. Small balloon catheters in the induction of labour in mid-trimester pregnancy. *Trop Doct*. 1996 Oct;26(4):171-2.
159. Lin CJ, Chien SC, Chen CP. The use of misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011 Sep;50(3):275-82.
160. Liu Hs, Chang Yk, Chu Ty, Yu Mh, Chen Wh. Extra-amniotic balloon with PGE2 versus extra-ovular Foley catheter with PGF2alpha in mid-trimester pregnancy termination. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 Oct;63(1):51-4.
161. Lo TK, Lau WL, Lai FK, Lam H, Tse HY, Leung WC, Chin RK. The effect of gestational age on the outcome of second-trimester termination of pregnancies for foetal abnormalities. *Prenat Diagn*. 2008 Jun;28(6):508-11. doi: 10.1002/pd.2012.
162. Lohr P. Surgical abortion in the second trimester. *Reproductive Health Matters* 2008;16(31 Supplement):151-161.
163. Lohr AP, Fjerstad M, DeSiva U, Lyus R. Abortion. Clinical review. *BMJ* 2014;348:f7553.
164. Lohr PA, Hayes JL, Gemzell-Danielsson K Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion. *Cochrane database Syst Rev* 2008;1:CD006714.
165. Lohr PA, Hayes JL, Gemzell-Danielsson K. Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006714. doi: 10.1002/14651858.CD006714.pub2.

- 166.Lohr, P., Lyus R. Dilation and evacuation. In: Rowlands S, editor. *Abortion Care*. Cambridge University Press; 2014. p. 88-98.
- 167.Lyus R, Robson S, Parsons J, Fisher J, Cameron M. Second trimester abortion for fetal abnormality. *BMJ*. 2013 Jul 3;347:f4165. doi: 10.1136/bmj.f4165.
- 168.Malhotra N, Chanana C: Silent rupture of unscarred uterus: an unusual presentation at second trimester abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Apr;275(4):283-5. Epub 2006 Sep 7.
- 169.Makhlouf AM, Al-Hussaini TK, Habib DM, Makarem MH. Second-trimester pregnancy termination: comparison of three different methods. *J Obstet Gynaecol*. 2003 Jul;23(4):407-11.
- 170.Mark AG, Edelman A, Borgatta L. Second-trimester postabortion care for ruptured membranes, fetal demise, and incomplete abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 May;129(2):98-103. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.11.011. Epub 2015 Jan 19.
- 171.Marret H, E. Simon, G. Beucher, M. Dreyfus, A. Gaudineau, C. Vayssiè re, M. Lesavre, M. Pluchon, N. Winer, H. Fernandez, J. Aubert, T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Bera, E. Clouqueur, V. Houfflin-Debarge, A. Garrigue, F. Pierre. Overview and expert assessment of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynaecology: review and report by the Colle`ge national des gyne`cologues obste`triciens francais . *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 187 (2015) 80–84.
- 172.Mazouni C, Vejux N, Menard JP, et al. Cervical preparation with laminaria tents improves induction-to-delivery interval in second- and third-trimester medical terminal of pregnancy. *Contraception* 2009;80:101-4.
- 173.Mentula M, Heikinheimo O. Risk factors of surgical evacuation following second-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception* 86 (2012) 141–146.
- 174.Mentula M, Kalso E, Heikinheimo O. Same-day and delayed reports of pain intensity in second-trimester medical termination of pregnancy: a brief report. *Contraception*. 2014 Dec;90(6):609-11. doi: 10.1016/j.contraception.2014.06.031. Epub 2014 Jun 27.
- 175.Mentula M, Suhonen S, Heikinheimo O. One- and two-day dosing intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical of pregnancy--a randomized trial. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2690-7. doi: 10.1093/humrep/der218. Epub 2011 Jul 28.
- 176.Molaei M, Jones HE, Weiselberg T, McManama M, Bassell J, Westhoff CL. Effectiveness and safety of digoxin to induce fetal demise prior to second-trimester abortion. *Contraception*. 2008 Mar;77(3):223-5. doi: 10.1016/j.contraception.2007.10.011 Epub 2008 Jan 22.
- 177.Mukkavaara I., K. Ohrling, I. Lindberg. Women's experiences after an induced second trimester abortion. *Midwifery* 28 (2012) e720–e725.
- 178.NAF Protocol for Mifepristone/Misoprostol in Early Abortion in the U.S. National Abortion Federation. January 2010.
- 179.Nayki U, Taner CE, Mizrak T et al: Uterine rupture during second trimester abortion with misoprostol. *Fetal Diagn Ther*. 2005 Sep-Oct;20(5):469-71.
- 180.Nesbitt D, Giles W. Prolonged induction to delivery time in termination of pregnancy using 16, 16-dymethyl-PGE1-methyl ester (gemeprostop) for foetuses with a neural tube defect or hydrocephalus. *Aust N Z J ObstetGynaecol* 1996;36;300-3.

181. Ngai S.W., Tang O.S., Chan Y.M., Ho P.C. (2000) Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *HumReprod.*, 15, 1159-1162.
182. Ngai SW, Tang OS, Ho PC: Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Hum Reprod* 15:2205-2208, 2000.
183. Nilas L, Glavind-Kristensen M, Vejborg T, Knudsen UB. One or two day mifepristone-misoprostol interval for second trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9):1117-21.
184. Nucatola D, Roth N, Gatter M. A randomized pilot study on the effectiveness and side-effect profiles of two doses of digoxin as fetocide when administered intraamniotically or intrafetally prior to second-trimester surgical abortion. *Contraception.* 2010 Jan;81(1):67-74. doi:10.1016/j.contraception.2009.08.014.
185. Oliver-Williams, C., M. Fleming, K. Monteath, A. M. Wood, G.C. S. Smith. Changes in Association between Previous Therapeutic Abortion and Preterm Birth in Scotland, 1980 to 2008: A Historical Cohort Study. *PLoS Med.* 2013 Jul; 10(7): e1001481. Published online 2013 Jul 9. doi: 10.1371/journal.pmed.1001481.
186. Oloto E., Fetocide. In: Rowlands S, editor. *Abortion Care.* Cambridge University Press; 2014. p. 142-152.
187. Paul M., Management of unintended and abnormal pregnancy. *Comprehensive abortion care.* NAF. Chapter 11. Wiley-Blackwell 2009.
188. Paz B, Ohel G, Tal T et al: Second trimester abortion by laminaria followed by vaginal misoprostol or intrauterine prostaglandin F2alpha: a randomized trial. *Contraception* 65:411-413, 2002.
189. Pereira I., S.Santo, N. Clode, L. M. Graça. The efficacy of vaginal Misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy a cohort study. *Acta Obstet Ginecol Port* 2014;8(1):14-18.
190. Picklu Chaudhuri, Apurba Mandal, Chandana Das, Arindam Mazumdar. Dosing interval of 24 hours versus 48 hours between mifepristone and misoprostol administration of mid-trimester termination of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 124 (2014) 134–138.
191. Peng P, Liu XY, Li L, Jin L, Chen WL. Clinical Analyses of 66 Cases of Mid-trimester Pregnancy Termination in Women with Prior Cesarean. *Chin Med J [serial online]* 2015;128:450-4.
192. Phillips K, Berry C, Mathers AM: Uterine rupture during second trimester termination of pregnancy using mifepristone and a prostaglandin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Apr;65(2):175-6.
193. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetricians – Gynecologists. Number 135, ACOG. June 2013. Second-Trimester Abortion.
194. Providing medical abortion in low-resource settings. *An Introductory Guidebook.* Second edition. Gynuity health projects. 2009, 12.
195. Purandare V N, Mhatre V, Krishna UR, Gogate S G, Gupta KC, Sheth U K, Khatu A. The place of ethacridine lactate for mid-trimester M.T.P. (Multicentric study). *J Postgrad Med* 1977;23:77-83.

- 196.Rasmussen A.L., G.T. Frostholm, F.F.Lauszus, Curettage after medical induced abortions in second trimester. *Sexual & Reproductive Healthcare* 5 (2014) 156–157.
- 197.Rasmussen A, G. Frostholm, F. Lauszus. Curettage after medical induced abortions in second trimester. *Sexual & Reproductive Healthcare* 5 (2014) 156–157.
- 198.Rezk MA, Sanad Z, Dawood R, Emarh M, Masood A. Comparison of intravaginal misoprostol and intracervical Foley catheter alone or in combination for termination of second trimester pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jan;28(1):93-6. doi: 10.3109/14767058.2014.905909. Epub 2014 Apr 9.
- 199.Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Termination of Pregnancy for fetal Abnormality in England, Scotland and Wales. Report of a Working Party. London: RCOG, 2010.
- 200.Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion. Evidence-based Clinical Guideline Number 7, RGOC. November 2011.
- 201.Ruano R, Dumez Y, Cabrol D, Dommergues M. Second- and third-trimester therapeutic terminations of pregnancy in cases with complete placenta previa-does feticide decrease postdelivery maternal hemorrhage? *Fetal Diagn Ther.* 2004 Nov-Dec;19(6):475-8.
- 202.Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec 29. pii: S0002-9378(15)02596-X. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.044. [Epub ahead of print].
- 203.Safe abortion: technical policy guidance for health systems. Second edition. WHO 2012.
- 204.Safe abortion: technical policy guidance for health systems. First edition. WHO 2003.
- 205.Sawaya GF1, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1996 May;87(5 Pt 2):884-90.
- 206.Scaff E. Mifepristone: ten years later. *Contraception* 81 (2010) 1-7.
- 207.Schariot G, Wolter F [The vaginal transverse low segment hysterotomy for second trimester therapeutic abortion (author's transl)] *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1976 Aug;36(8):687-90.
- 208.Senat MV, Fischer C, Bernard JP, Ville Y. The use of lidocaine for fetocide in late termination of pregnancy. *BJOG.* 2003 Mar;110(3):296-300.
- 209.Shabana A, Salah H, Kandil M *et al.* Termination of mid-trimester pregnancies: misoprostol versus concurrent weighted Foley catheter and misoprostol [version 2; referees: 1 approved, 1 approved with reservations, 1 not approved] *F1000Research* 2012, 1:36 (doi: 10.12688/f1000research.1-36.v2).
- 210.Shammas AG, Momani MD. Misoprostol for termination of second trimester pregnancy in a scarred uterus. *Saudi Med J.* 2006 Aug;27(8):1173-6.
- 211.Singh K., Fong Y.F., Prasad R.N., Dong F. (1999) Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming. *Hum Reprod.*, 14, 1635-1637.
- 212.SOGC Clinical Practice Guidelines, Induced abortion, Nov 2006.
- 213.Speediq J., Lyus R., Robson S. Fetal anomaly. In: Rowlands S, editor. *Abortion Care.* Cambridge University Press; 2014. p. 153-162.

214. Steinberg J. Later abortions and mental health: psychological experiences of women having later abortions- a critical review of research. *Women's Health Issues* 21-3S (2011) S44–S48.
215. Strauss LT, Herndon J, Chang J, Parker WY, Bowens SV, Berg CJ. Abortion surveillance – United States, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005;54:1-31.
216. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul;104(1):174-85.
217. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 May;121(2):186-9.
218. Tang OS, Chan SS, Kan AS, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12-20 weeks. *Hum Repro* 2005;20:3062-6.
219. Tang OS, K Gemzell-Danielsson, PC Ho. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Dec;99 Suppl 2:S160-7. Epub 2007 Oct 26. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects.
220. Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod.* 2009 Aug;24(8):1862-9. Epub 2009 Apr 23.
221. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod.* 2002 Feb;17(2):332-6.
222. *The Lancet*, vol 364. sep 11 2004.
223. The Population Policy Data Bank maintained by the Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat.- *Bulgaria abortion law history.*
224. The prostaglandins – from the laboratory to the clinic. *Physiology or Medicine* 1982- Bergstrom Nobel prize lecture.
225. Thong KJ, Robertson AJ, Baird DT. A retrospective study of 932 second trimester terminations using gemeprost. *Prostaglandins.* 1992;14:494-502.
226. Tien KH. Intraamniotic injection of ethacridine for second-trimester induction of labor. *Obstet Gynecol.* 1983 Jun;61(6):733-6.
227. Ting WH, Peng FH, Lin HH, Lu HF, Hsiao SM. Factors influencing the abortion interval of second trimester pregnancy termination using misoprostol. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Aug;54(4):408-11. doi: 10.1016/j.tjog.2014.08.008.
228. Tocce K, Sheeder JL, Edwards LJ, Teal SB. Feasibility, effectiveness and safety of transvaginal digoxin administration prior to dilation and evacuation. *Contraception.* 2013 Dec;88(6):706-11. doi: 10.1016/j.contraception.2013.08.005. Epub 2013 Aug 14.
229. Topozada M, Ismail AA. Intrauterine administration of drugs for termination of pregnancy in the second trimester. *Bailliers Clin Obstet Gynecol* 1990;4 (2):327-49.
230. Topozada MK, Shaala SA, Anwar MY, Haiba NA, Abdrabbo S, el-Absy HM. Termination of pregnancy with fetal death in the second and third trimesters—the double balloon versus extra-amniotic prostaglandin. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;45:269–73).
231. Ulman A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguilhaume CJ, Baulieu EE (1992) Medical termination of early pregnancy with Mifepristone RU 486 followed by a prostaglandin analogue. Study in 16,369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71, 278-283.

232. Urquhart DR, Templeton AA: Mifepristone (RU 486) and second-trimester termination. *Lancet* 2:1405, 1987.
233. Van Look PF, Bygdeman M. Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1989;11:2-60.
234. Vitner D, Deutsch M, Paz Y, Khatib N, Baltiter T, Rosenberg S, Lowenstein L. Association between gestational age and induction-to-abortion interval in mid-trimester pregnancy termination using misoprostol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jun;156(2):140-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.035. Epub 2011 Apr 19.
235. Von Hertzen, H., G. Piaggio, D. Mojdyła, Nguyen T. M.H., L. Marions, G. Okoev, A. Khomassuridz, A. Kereszturi, S. Mittal, R. Nair, R. Daver, A. Pretnar-Darovec, K. Dickson, N. D. Hinh, N. H. Bao, H. T. D. Tuyet A. Peregoudov. Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Human Reproduction*, 24, 1, 106-112, 2009.
236. Wagner N, Abele H, Hoopmann M, Grischke EM, Blumenstock G, Wallwiener D, Kagan KO. Factors influencing the duration of late first and second-trimester termination of pregnancy with prostaglandin derivatives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Mar;155(1):75-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.10.019. Epub 2010 Nov 26.
237. Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Jul;103(7):706-9.
238. Weeks A., A. Faundes. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2007) 99, S156–S159.
239. Weibe E., Renner R. Pain control. In: Rowlands S, editor. *Abortion Care*. Cambridge University Press; 2014. p. 98-105.
240. Whitley KA, Trinchere K, Prutsman W, Quiñones JN, Rochon ML. Midtrimester dilation and evacuation versus prostaglandin induction: a comparison of composite outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Oct;205(4):386.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.028. Epub 2011 Jul 22.
241. WHO Task Force on Prostaglandins, 1988.
242. Woolner A, Bhattacharya S, Bhattacharya S. The effect of method and gestational age at termination of pregnancy on future obstetric and perinatal outcomes: a register-based cohort study in Aberdeen, Scotland. *BJOG.* 2014 Feb;121(3):309-18. doi: 10.1111/1471-0528.12455. Epub 2013 Oct 22.
243. Wong KS, Ngai CS, Wong AY et al. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. *Contraception.* 1998;58(4):207-10.
244. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):709-12.
245. Yapar EG, Senoz S, Urkutur M et al: Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Nov;69(2):97-102.

246.Yapar EG, Senöz S, Urkütür M, Batioglu S, Gökmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996 Nov;69(2):97-102.



## Приложение 2

Информирано съгласие за прекъсване на бременност след 12 г.с.

### СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“ ЕАД

---

#### ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ ЗА ПРЕКЪСВАНЕ НА БРЕМЕННОСТ СЛЕД 12-ТА ГЕСТАЦИОННА СЕДМИЦА НА БРЕМЕННОСТТА

Име, адрес и телефон на пациентката:	ЕГН
--------------------------------------	-----

Уважаема госпожо,

Операцията, която Ви се предлага, ще бъде извършена само, ако Вие предварително се съгласите да се подложите на нея.

За да дадете съгласието си, Вие вероятно се нуждаете от разяснения, както по отношение на Вашето заболяване, така и по отношение на операцията – какво точно ще Ви бъде направено, колко време ще лежите в болница, какви усложнения биха могли да настъпят и т.н.

Надяваме се, че всичко, което ще прочетете по-нататък, ще Ви помогне да вземете решение в този труден за Вас момент.

Вие постъпвате в Сектор „Рискова бременност“ след мотивирано решение на медицинска комисия, която е взела предвид всички причини за прекъсване на бременността Ви в този срок.

Съществуват два начина за прекъсване на бременността в този срок. Те се различават по достъпа до маточната кухина – през коремната стена и през влагалището. Има разлика и в химическия разтвор, чрез който се предизвикват маточни контракции- хипертоничен разтвор на сол (Sol. NaCl 25% - стерилен/ или риванол/ Sol. Rivanoli 1% - стерилен). В рамките на 24-48 часа започват маточни контракции и се ражда плодът. След отделяне на плацентата се извършва маточен кюретаж, тъй като в този срок отделянето на плацентата е непълно и съществуват рискове от кръвотечение и възпалителна реакция.

Прекъсването на бременността става в операционна зала, при стриктно спазване на всички правила за стерилност и безопасност.

Ще Ви бъде осигурен надежден метод за обезболяване. В периода на маточните контракции се използват спазмолитици и аналгетици. За маточния кюретаж най-често избираме краткотрайно общо обезболяване с помощта на венозна инжекция.

Обезболяването се извършва от специализиран екип.

И при най-прецизна работа съществува минимален риск от нараняване на съседни органи, кръвоизлив, възпаление. Усложненията могат да наложат допълнително лечение- коремна операция, включително премахване на матката, кръвопреливане, антибиотично лечение. Изключително рядко може да настъпи разрушаване на мускулна тъкан, кожа и подкожие при попадане на солевия разтвор в посочените тъкани. В някои случаи, макар

и рядко, е възможно да попадне околоплодна течност в кръвната циркулация на бременната. При съмнение за подобно усложнение бременната се превежда в реанимационно отделение.

В хирургията изобщо са известни и други усложнения, но в рамките на съвременната медицина и при предлаганата Ви операция, те са изключително редки.

Съществуват и рискове, свързани с оперативните намеси изобщо- без оглед на това дали са големи или малки. Така например, при кръвопреливане, чуждата кръв /в редки случаи/ може да вкара в организма Ви микроб или вирус. Някои лекарства могат да причинят свръхчувствителност /алергия/. Моля, съобщете ни за всички реакции, предизвикани в миналото Ви от лекарства, храни и други!

След прекъсване на бременността, жената се изписва на следващия ден.

Повече подробности можете да получите от Вашия лекуващ лекар. Не се колебайте да му задавате въпроси.

**АКО СЧИТАТЕ, ЧЕ ПОЛУЧЕНАТА ОТ ВАС ИНФОРМАЦИЯ Е ДОСТАТЪЧНА,  
МОЛЯ ПОДПИШЕТЕ ТУК.**

Напълно съм информирана по всички интересувачи ме въпроси, свързани с манипулацията, последствията и рисковете от тази намеса и другите диагностични и лечебни процедури. Съгласна съм да се подложа на предлаганата ми манипулация, включително на всички мерки за обезболяване преди, по време и след операцията. Съгласна съм да се подложа на необходимите предоперативни и следоперативни изследвания. Съгласна съм да приемам всички предписани лечебни средства и манипулации. Съгласна съм да се подложа и на онези оперативни процедури, които не са уточнени предварително, но биха могли да се окажат наложителни по време на операцията.

Дата \_\_\_\_\_

Подпис \_\_\_\_\_

### Приложение 3

Информирано съгласие за приложение на мифепристон и мизопроустол

#### МЕДИКАМЕНТОЗНО ПРЕКЪВАНЕ НА БРЕМЕННОСТ ПО МЕДИЦИСКИ ИНДИКАЦИИ

Форма за доброволно информирано съгласие за приложение на мифепристон и мизопроустол с цел медикаментозен аборт, към клинична пътека 142.2

Аз....., ..... год.  
съм съгласна и желая да ми бъдат приложени медикаментите мифепристон и мизопроустол с цел медикаментозно прекъсване на моята бременност. Информирани съм за останалите възможности за аборт във втори триместър, като хирургично прекъсване, поставяне на балон катетър интраутеринно екстраамниално с/без тежест, аплициране на простагландини медиamenti интраамниално, екстраовуларно аплициране на стерилен 1% разтвор на Риванол и др.

Поради естеството на самата процедура – индуциране на аборт във втори триместър, са възможни следните усложнения – болка, кървене, с различна сила, много редките – инфекция, маточна руптура, абрупцио. Такъв тип усложнения са възможни при всяка манипулация по прекъсване на бременност във втори триместър. Възможни са също поява на странични ефекти на приложените медиamenti като гадене, повръщане, главоболие, повишена температура.

Обяснено ми беше, че приложението на двата медиamenta се базира на препоръките на Световната Здравна Организация, Кралския колеж по Акушерство и Гинекология, Американската асоциация по Акушерство и гинекология и други световни организации, съобразно утвърдени протоколи за приложение. А именно: мифепристон 200мг през устата, последван след 36-48 часа от вагинално приложение на мизопроустол. Наясно съм, че КП не покрива цената на приложените медиamenti.

Действието на двата медиamenta, начина им на приложение, страничните им ефекти и възможните усложнения ми бяха обстойно обяснени и ми беше дадена възможност да задавам въпроси, на които ми беше отговорено по напълно задоволителен начин. Разбирам, че това е допълнение към Съгласие в КП 142, подписано от мен.

Декларирам, че съм напълно информирана и разбирам настоящето съгласие за медикаментозен аборт във втори триместър, естеството на процедурата, рисковете, преимуществата и съм способна да направя настоящия информиран избор за медикаментозен аборт.

Дата:

Име и фамилия на пациента:

Подпис на пациента:

## Приложение 4

Анкетна карта за оценка на изпитаната болка и удовлетвореността от метода

- Как бихте оценили болката по време на процедурата по скалата от 0 до 10, където 0 е липса на болка, а 10 е непоносима болка?
- Бихте ли използвали този метод за прекъсване на бременност отново, ако повторно Ви се налага аборт в този срок?

## Приложение 5

Анкетна карта за дългосрочно проследяване

- Колко време след процедурата получихте менструация?
- Имаше ли някаква промяна в менструалния Ви цикъл по отношение на продължителност, количество, болезненост и регулярност?
- Желаете ли следваща бременност? Ако „да” - правите ли опити и от кога, ако „не” - използвате ли някаква форма на контрацепция?
- Имате ли някакви общи оплаквания?
- Усещате ли емоционална лабилност, тъга или депресивни чувства във връзка със загубата на бременността? Смятате ли, че имате нужда да поговорите за това със специалист?

*Посвещавам този труд на баща ми с благодарност за унаследените и целенасочено „отгледани“ качества на непримиримост, постоянство и стремеж към съвършенство, без които много неща нямаше да са факт.*

*Благодаря на всички колеги, които, съзнателно или не, помогнаха за реализирането на този труд.*

*И на доц. Маринов – за всичко!*