

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

АВТОРЕФЕРАТ

на

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.

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

I. 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 £; 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 с 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 ХХI 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.

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.

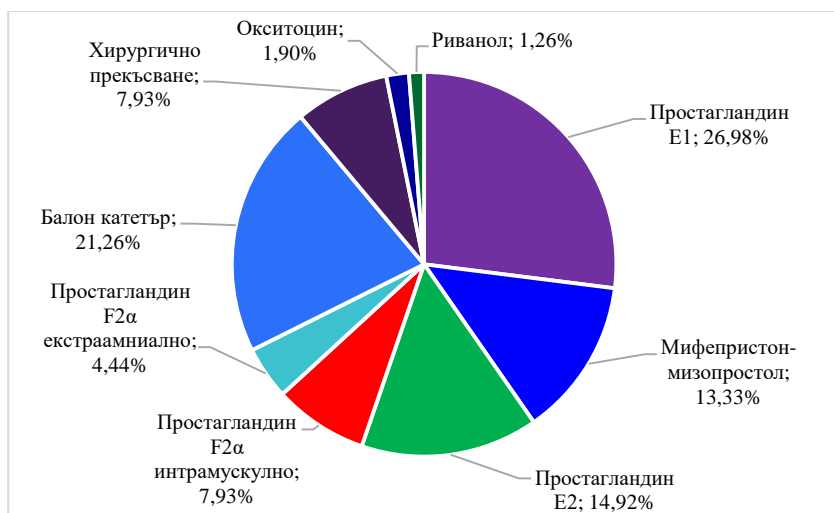
Разгледани са общо 541 случая - 315 проспективно и 226 ретроспективно. Ретроспективно е анализирана честотата на прекъсване на бременност във втори триместър в болницата за периода 01.01.2010 - 31.12.2014 год. и индикациите за извършване на манипулацията. За целта е използвана документацията на трите клиници 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 приложния 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 – мизопрокол*

- При 42 пациентки е приложен **антипрогестерон - мифепристон и простагландин E1 – мизопрокол**
- При 47 пациентки е приложен **простагландин E2**
- При 39 пациентки е приложен **простагландин F2alpha (carboprost)**, от тях:
 - o При 25 приложението е интрамускулно
 - o 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. 1. Процентно разпределение на пациентките според приложениия метод за прекъсване на бременността

При някои пациентки е приложен повече от един абортифициент (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 са разгледани случаите, които успешно са прекъснати с дадения метод, случаите, неуспешни за метода и общия брой случаи, при които абортифициентът 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-абразисо.

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 непоносима болка. Анкетата е попълнена от пациентките, прекъснати с метода мифепристон-мизопроустол. 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. 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 пълна кръвна картина (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 е упоменато в предходната точка, преиндукционната дължина на маточната шийка не се приема за прогностичен фактор по отношение на аборта във втори триместър.

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 - мизопроствол

Използвани са дози от 400 µg простагландин E1 - мизопроствол, 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). 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 Мизопроустол се повтарят на следващия ден. Ако отново не настъпи експулсия, се повтаря целия курс мифепристон-мизопроустол (сензибилизиращият ефект на мифепристон върху миометриума се изчерпва в рамките на 72 часа след еднократна апликация), възможна алтернатива е той да се повтори още след първия ден. При повторение на курса, мифепристон се приема 3 часа след последната апликация на мизопроустол, а приложението на мизопроустол се рестартира 12 часа след това (RCOG). В случаите на неуспех след повторен курс мизопроустол 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 (*Електронен калкулатор на режима за аборт във втори триместър*).

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 мизопроустол 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-малка 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.

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. Страничните 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 mE/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 E2 (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 абортифициент 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 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, това 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, 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 абортифициент, 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 поэтапно 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, седирални 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 на 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. Цитираните групи 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 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 въведени 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. Използвани са 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)
- Метод на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov)
- Метод на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis)

Наличието на зависимости между изучаваните качествени променливи е проверявано с χ^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. 1). 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. 2).

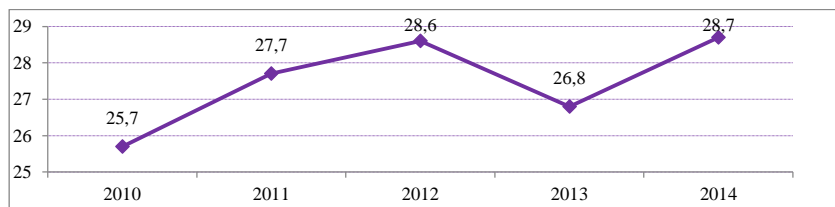
Табл.1. Дял на абортите във втори триместър – 13 - 22 г.с., от всички аборти по медицински индикации в СБАЛАГ „Майчин дом“ за периода 2010 - 2014 год.

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

Подобно със статистиката за страната, данните за СБАЛАГ „Майчин дом“ за последните пет години показват намаляване на общия брой индуцирани аборти (табл. 3) и на абортите по желание. Същевременно, абсолютният брой на абортите по медицински индикации за този период остава относително постоянен.

Табл.3. Брой извършени индуцирани аборти, аборти по желание, по медицински индикации и 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

За разглеждания период, прекъсванията във втори триместър са един постоянно присъстващ клиничен проблем.



Фиг. 3. 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.

Още повече, представени като процент от всички индуцирани аборти през последните 5 години (фиг. 4), тенденцията към увеличаване на честотата им е отчетлива.

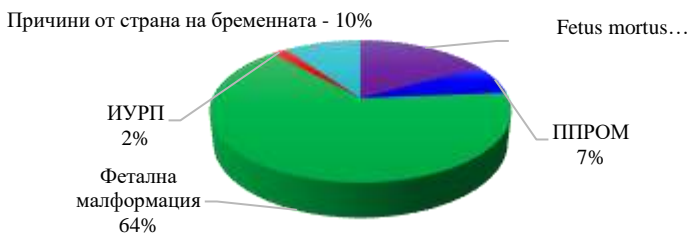


Фиг. 4. Динамика в разпределението на индуцираните аборти в СБАЛАГ „Майчин дом“ за периода 2009 - 2014 год.

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 на интраутеринно загинал плод, заболяване или състояние на бременната налагащо прекъсване на бременността, ППРОМ и интраутеринна ретардация (фиг. 5).



Фиг.5. 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

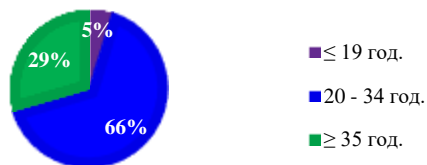
Сред индикациите от страна на бременната съществуват и не строго медицински такива. При 10 от общо 51 случая в тази група причината е била възраст – над 35 год. или под 15 год.

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. Средната възраст е $30,85 \pm 6,60$ год., а възрастовият диапазон е между 14 и 54 години. Разпределението на пациентките по възраст в групите е хомогенно. Не се наблюдават статистически значими различия в средната възраст на жените по метод на прекъсване на бременността ($F=1,264$; $p=0,262$).

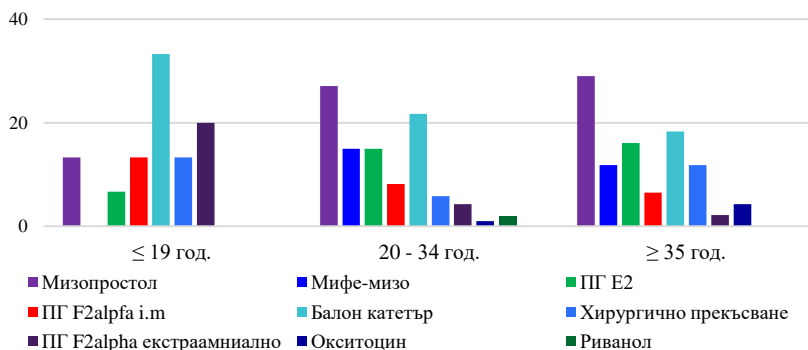
С цел оценка на възрастовото разпределение, пациентките са разделени в три групи – до 19 години вкл., между 20 и 34 години вкл., и 35 и повече години, съответно 15, 207 и 93 пациентки.



Фиг. 6. Възрастова характеристика на пациентките – процентно разпределение в три възрастови групи - ≤ 19 год., 20 – 34 год. и ≥ 35 год.

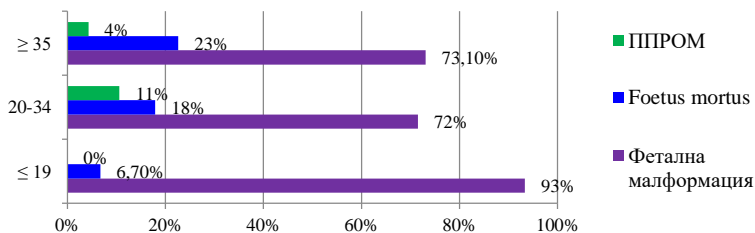
При жените в първата възрастова група (≤ 19 год.) най-често е прилаган балон катетър – 33,3% (5/15) от пациентките в тази възрастова група. Във втората възрастова група (20 – 34 год.) най-често е прилаган простагландин E1 – в 27,1% (56/207) от жените в тази възрастова категория. Простагландин E1 е и най-често прилаганият метод при

жените в третата възрастова категория - ≥ 35 год. – в 29% (27/93) от случаите (фиг.7).



Фиг. 7. Процентно разпределение на пациентките по метод за прекъсване на бременността в трите възрастови групи

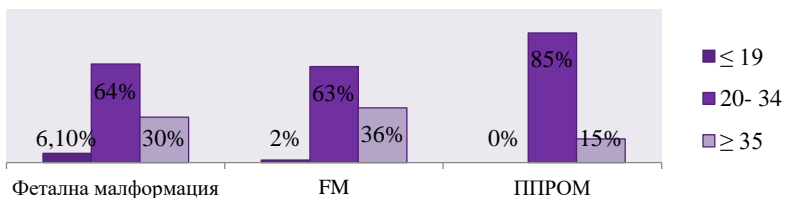
По отношение на индикациите, станали причина за прекъсване на бременността, не се наблюдават съществени различия в разпределението на жените в отделните възрастови групи ($p=0,120$). Преобладаваща индикация и в трите възрастови групи е малформация на плода. Прави впечатление увеличаване на относителния дял на жените с интраутеринно загинал плод с увеличаване на възрастта.



Фиг. 8. Процентно разпределение на пациентките в трите възрастови групи по индикация за прекъсване на бременността

Разгледани в рамките на самите индикации (фиг. 9), 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 били 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 очакванията и установеното разпределение в популацията на малформациите на плода като цяло. В групата „малформация на плода” влизат широк диапазон находки, вкл.

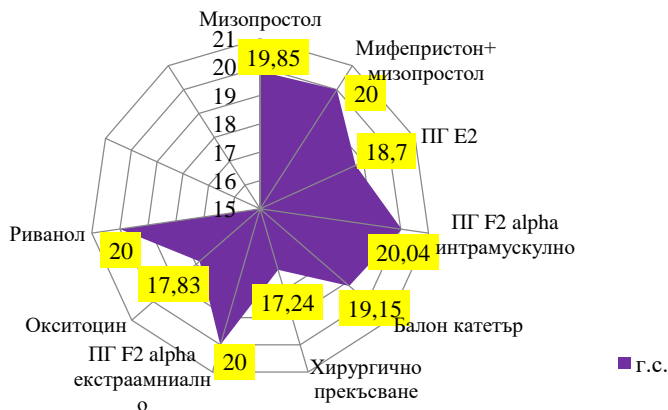
структурни аномалии и генетични дефекти, голяма част от които имат подчертано спорадичен характер и не могат да бъдат обвързани с възрастта като единствен предиктивен фактор. В групата с Foetus mortus разпределението на пациентките е сходно. В групата със ППРОМ, 85% от жените са между 20 и 34 години. 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. 9. Процентно възрастово разпределение на пациентките според индикацията за прекъсване на бременността

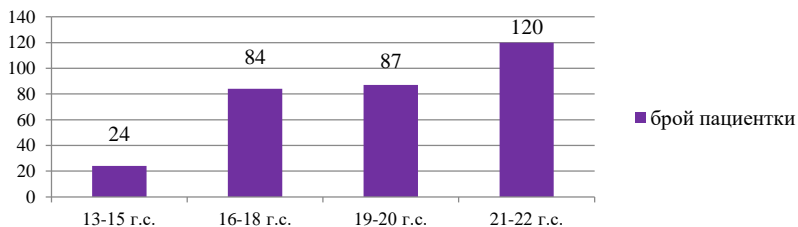
IV.2.2. Разпределение на пациентките по срок на бременността

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.



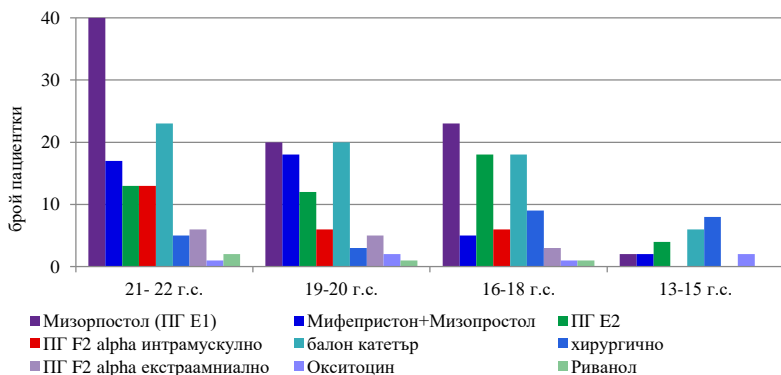
Фиг. 10. Средна стойност на гестационната възраст по методи, в г.с.

При анализа на разпределението по гестационна възраст бременните са разпределени в четири групи, както следва: 13 - 15 г.с., 16 - 18 г.с., 19 - 20 г.с., 21 - 22 г.с. (фиг. 11). 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.



Фиг. 11. Разпределение на пациентките според гестационния срок.

Разпределението на пациентките по гестационен срок в съответните методи представлява особен интерес (фиг. 12). 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.

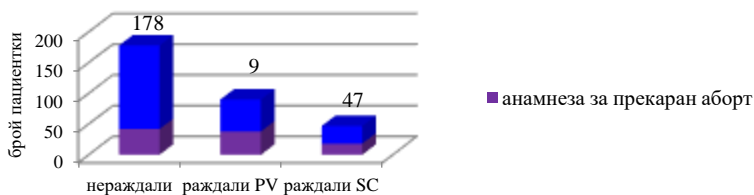


Фиг. 12. Разпределение на пациентките в брой случаи по гестационен срок и метод за прекъсване на бременността

IV.2.3. Характеристика на пациентките по паритет

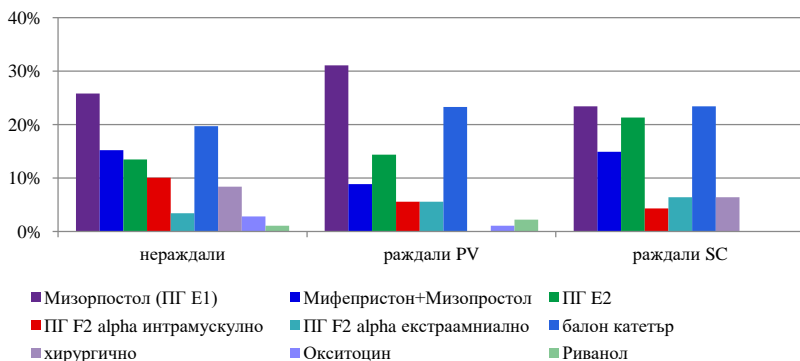
От включените в проучването 315 пациентки, 56,5% (178/315) са нераждали и 43,5% (137/315) имат предшестващо раждане. От жените с предшестващо раждане 65,69% (90/137) са родили през естествените родови пътища (*per vaginam* - PV), 34,3% (47/137) - с цезарово сечение (*Sectio Caesarea* - SC). От нераждалите 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).

Общо 40% (56/137) от раждалите жени и 24% (42/178) от нераждалите жени са прекарвали аборт в миналото.



Фиг. 13. Разпределение на пациентките според репродуктивната им анамнеза.

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



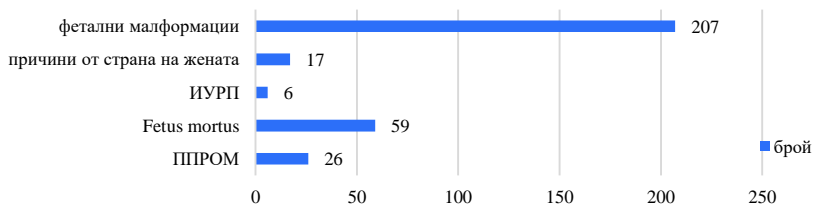
Фиг. 14. Процентно разпределение на методите, приложени в групите, според репродуктивната им анамнеза

От всички жени с предходно cezарово сечение в проучването, при 23,4% (11/47) бременността е прекъсната с простагландин E1 и също при толкова с балон катетър. Най-застъпен метод сред раждалите вагинално пациентки и сред тези без предходно раждане е бил също простагландин

E1, 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:



Фиг. 15. 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 този начин са прекъснати 21,26% (67/315) от пациентките в рамките на проучването. По-голямата част от тях са от началните години на проучването поради постепенното навлизане на методи с по-висока успеваемост и по-малка инвазивност в следващите години. По преценка на лекуващия лекар, поставянето на катетъра е предшествано или не от подготовка на маточната шийка с проста-

гландини. 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) такава 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. Това, както и подготовката с простагландини преди инсерцията на балона, замъглява точното представяне на средното време за метода. 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 инсерцията на балон катетър, до експулсията на плода. И така, средното време от инсерцията на балон катетъра до експулсията на плода в групата е $26,36 \pm 31,5$ ч., при интерквартилен размах 23,92; а вземайки за начало на процедурата, началото на действия с цел прекъсване на бременността, включващи инсерцията на балон катетър и за край – експулсията на плода, средното време се увеличава драстично - $78 \pm 50,23$ ч., интерквартилен размах 67,00.

В различните гестационни срокове средното време варира, но тези разлики в рамките на проучването не са статистически значими ($\chi^2=2,043$; $p=0,564$).

Табл.5. 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	Min	Max
13-15	6	27,21	9,6	9,58	36,08
16-18	18	29,47	41,8	5,83	175,83
19-20	20	29,79	34,71	1,16	119
21-22	23	20,73	22,69	2,25	106,83

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 E2 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%.

Наблюдават се големи вариации в режима на приложение на самия метод в следствие на различия във вижданията на отделните специалисти и различните клиники в болницата. Има стремеж да се използва възможно най-големият наличен номер катетър, например Ch 50, което не е правилно. Номерът на катетъра, съответства на неговия диаметър - на напречното сечение на самия катетър, и не корелира пряко с вместимостта на балона, която е от значение за постигане на цервикална дилатация. Поставянето на катетър с голям номер (респективно и голям диаметър) травмира шийката, технически трудно е и е неоправдано. 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. Вариабилен е и режима на окситоцинова стимулация. В някои случаи тя е стартирна паралелно с инсерцията на балона, в други - 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. Приложение на дози под 10 E Oxytocin в 500 ml NaCl 0,9%, както и стимулация с ниска скорост на инфузията, неадекватна за постигане на регулярна контрактилна дейност, не е оптиамлно. 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. 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. 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 £. 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.

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 и 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 часа (т.е. между 3 и 4,5 дни).

В литературата има оскъден брой проучвания на метода с балон катетър на тракция. Проучване от 2012 год. разглежда съвместното приложение на балон катетър на тежест и мизопроствол, и го сравнява със самостоятелното приложение на мизопроствол. Включени са 50 жени между 13 и 23 г.с. Установява се значимо скъсяване на времето за експулсия в комбинираната група - $15,6 \pm 4,9$ часа, сравнено с $21,9 \pm 5,4$ часа в групата със самостоятелно приложение на $400 \mu\text{g per vaginam}$ мизопроствол на всеки 4 часа, до 4 приложения. Успеваемостта в рамките на 24 часа е била 94% за комбинираната група и 55% за групата със самостоятелно приложение на мизопроствол. 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 следствие 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 мизопроствол 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

мизопропростол. Авторите заключават, че приложението на фолиев катетър, с балон раздут с 30 ml физиологичен разтвор, подобрява ефективността на самостоятелното вагинално приложение на мизопропростол в доза от 400 µg като скъсява времето за експулсия без значимо да увеличава честота на страничните ефекти. Друго проучване, със сходен дизайн, постига средно време за комбинирания метод - мизопропростол 400 µg *per vaginam* на всеки 4 часа + балон катетър - $7,5 \pm 1,25$ ч., за групата със самостоятелно приложение на мизопропростол - $11,76 \pm 1,63$ 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.

IV.3.2. Приложение на Риванол (Ethacridine lactate)

Методът намира приложение при ограничен брой случаи в проучването – едва 1,26 % (4/315). Постигнатото средно време е $43,47 \pm 22,71$ ч., интерквартилен размах 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 часа. 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, не са регистрирани и 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 часа, 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 след 16 г.с.

IV.3.3. Самостоятелно приложение на окситоцин

Окситоцин е приложен като самостоятелен абортифацент при 1,9% (6/315) от случаите в проучването. Окситоцинът има ниска ефективност във втори триместър поради малкия брой рецептори в миометриума в този гестационен срок. Необходимо е 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 носи съответните рискове от усложнения, както от бурната контрактилна дейност, която може да доведе до маточна руптура, така и от продължителната инфузия на окситоцин, която 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 абортифацент в нашата практика и респективно ниска успеваемост - 50 % (3/6) за 24 часа и дълго средно време - $32,27 \pm 22,96$ ч., интерквартилен размах 37,73. 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. В световната литература (Williams Obstetrics XXIII ed.) високо дозиран окситоцинов режим е описан като високо ефективен и цитираното средно време за експулсия е $8,2 \pm 5,1$ часа. 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. 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 $40 \pm 28,74$ ч., интерквартилен размах 25,83. Максималният интервал индукция-аборт е 122,16 часа или 5 дни. Успеваемостта в рамките на 24 часа е 29,8% (14/47), като 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 приложения 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 приложения, 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 абортифацент простагландин E2 – 82, като от тях, бременността е прекъсната успешно с този метод едва в 57% (47/82).

Средната кръвозагуба за метода е $150,43 \pm 74$ ml., минималната - 50 ml, а максималната – 400 ml. 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 препарата 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-PGF2 α (Carboprost)

15-methyl-PGF2 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) от пациентките. При 64% (25/39) от тях 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-PGF2 α интрамускулно

Методът е приложен при 7,93% (25/315) от случаите в проучването. Отчитаме, че поради непостоянна наличност на медикамента, при някои пациентки окситоцинова стимулация е включена след втората или третата апликация на карбопрост (вместо след петата). 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 Е2. 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., интерквартилен размах 26,92. Успеваемостта за 24 часа е 36% (9/25), 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.

Средната кръвозагуба 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 абортифициент. Този извод се подкрепя и от други автори.

IV.3.5.2. Приложение на 15-methyl-PGF₂α интраутеринно екстраамниално

Методът е приложен при 4,44% (14/315) от случаите в проучването. Постигнатото средно време е $27 \pm 20,5$ ч., интерквартилен размах 26,94. Минималното отчетено време за експулсия е 6,75 ч., а максималното 79,5 ч. Успеваемостта 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.

Екстраамниалното приложение на простагландин F2 alpha с абортивна цел започва през 1972 год. 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 $20,83 \pm 16,82$ часа и 11% неуспех на метода (случаи, при които е бил необходим друг метод за прекъсване на бременността). Съвременните проучвания с този метод са оскъдни на брой поради широкото повсеместно разпространение на мизопроустол.

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 мизопроустол в клиничната практика като ефективен и неинвазивен метод.

IV.3.6. Приложение на простагландин E1- Misoprostol

Мизопроустол 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. Така, протоколите на приложение варират според държавата, болницата и дори конкретния специалист.

В текущото проучване, методът е приложен при 26,98% (85/315) от случаите. 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 простагландиново приложение. В тези случаи е поставен въпроса дали такива пациентки да останат в проучването. Включени са случаите, при които отклонението е минимално и бременността е прекъсната без приложение на друг абортифагент. 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 простаглан-

дина е безпредметно и увеличава риска от инфекциозни усложнения, които е принципно 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 предлежаща 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. интерквартилен размах 11,33. Успеваемостта в рамките на 24 часа е 90,6% (77/85) и 100% (85/85) в рамките на 48 часа. При три случая (3,29%, 3/91), приложението на простагландин E1 не е довело до прекъсване на бременността и се е наложило е поставяне на балон катетър. В тези случаи простагландинът е прилаган в доза от 200 μg 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. При три случая е започнало обилно кървене в хода на приложение на мизопроустол и се е наложило едноетапно прекъсване. Те представляват 3,29% (3/91) от пациентките, при които е прилаган простагландин E1. Това прави общо шест пациентки (6/91), при които се е наложила смяна на метода, и 6,59% неуспех на самостоятелното приложение на мизопроустол.

Проучването на базата на литературната справка, показва приложение на мизопроустол 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 мизопроустол 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. 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 часа и успеваемост за 24 часа от 75%.

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±61,97 ml, като при 48,2% от случаите в групата тя е била 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%. Честотата на необходимостта от кръвопреливане, съобщавана в литературата, варира между 0 и 3%. 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%. Следващо проучване от 2005 год. на шотландска група цитира честота на инструментална ревизия от 2,5%. Според други проучвания, висока честота на хирургична намеса може да се отдаде на неопитност с процедурата. 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.

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.

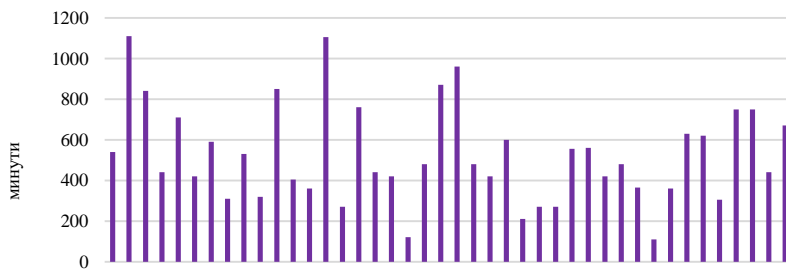
Странични ефекти от гастроинтестинален характер - гадене, повръщане и разстройство, не са регистрирани в рамките на проучването. Фебрилитетът е типичен и очакван страничен ефект на простагландиновото приложение. За фебрилитет сме приели покачване на температурата над 38°C (при аксиларно измерване). Такова 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, 600 µg вагинално на всеки 12 часа – в 31%, 600 µg вагинално на всеки 6 часа – в 53%, а 800µg вагинално на всеки 12 часа – 71,1%. 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-мизопростол

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

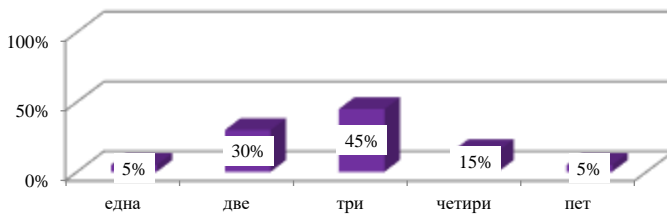
В проучването този метод е приложен при 13,33% (42/315) от случаите. Средното време за експулсия в групата е $8,77 \pm 4ч.$, интерквартилен размах 5,33. Успеваемостта за 24 часа е 100%. Максималното време за експулсия е 18,5 часа, а минималното - 1,83 часа.



Фиг. 16. Време за експулсия в минути на всички пациентки в групата мифепристон-мизопростол

При преобладаващия брой пациентки - 83% (35/42) от случаите, експулсията е станала в рамките на 12 часа (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 размякчена 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 мизопростол е 1140 μg , а средният брой апликации - 2,85.



Фиг. 17. Процентно разпределение на случаите по брой простагландинови приложения

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 приложенията на мизопропростол са преустановени след третата доза поради фебрилитет (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 приложения. При първата пациентка общата приложена доза мизопропростол е 5200 µg, при втората – 4000 µg. И в двата случая бременността е приключила с друг аборт-фациент. Регистрирани са като неуспех на метода.

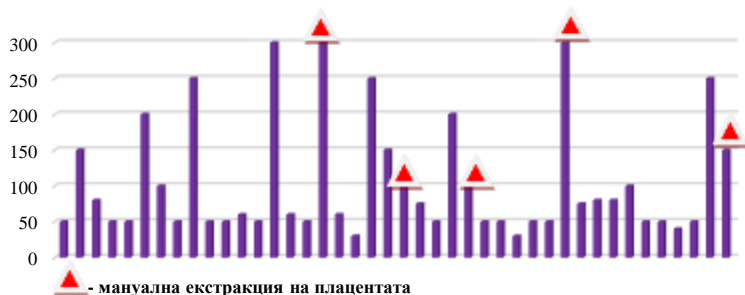
В литературата, постигнатото средно време за експулсия при приложение на мифепристон и мизопропростол варира според режима и дозата на приложение на простагландина. При приложение на натоварваща първа апликация от 800 µg мизопропростол вагинално, средното време за експулсия се скъсява сигнификантно.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

Интервалът между приложенията 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 експулсирани преди насрочената простагландинова апликация. Очакваната честота на такова събитие по литературни данни е 0,2 - 0,4%.

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 часа при едновременно приложение и 4,9 часа при интервал от 36 - 38 часа.

Средната кръвозагуба в групата е $104 \pm 81,89$ ml.



Фиг. 18. Кръвозагуба в ml на пациентките в групата

Минималната регистрирана кръвозагуба е 30 ml, максималната - 300 ml. При 45% (19/42) от пациентките кръвозагубата е до 50 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 и не удължава времето за експулсия, съществено подобрява състоянието на пациентките, възприемането на метода и на процедурата като цяло. Още повече, пациентките с епидурална аналгезия имат статистически значимо по-кратко време за експулсия ($p=0,033$).

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, при минимална оценка - 1, а максимална - 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.

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, 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. 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. Също така 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. 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.

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. Още 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. Първото съобщение в българската литература, засягащо този метод във втори триместър е от 1965 год. 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) от всички пациентки в този гестационен срок, и простагландини - Е2 - в 16,7% (4/24), мизопропростол в 8,3% (2/24) и мифепристон-мизопропростол в 8,3% (2/24). Клиничното впечатление е, че средното време за индукционните методи до 15 г.с. е 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 кръвозагуба (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 плановите 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 ± 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. При 20% (5/25) от всички случаи в групата се е наложило кръвопреливане.

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%.

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 ограниченият опит с процедурата. Проучванията върху дилатацията и евакуацията 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.

В световен мащаб се приема, че дилатацията и евакуацията е безопасна и ефективна манипулация при наличен опитен специалист (RCOG). 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. 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. 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. 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. Други рискови фактори за руптура са мултипаритет, продължително простагландиново приложение и употреба на окситоцин заедно с простагландини. По

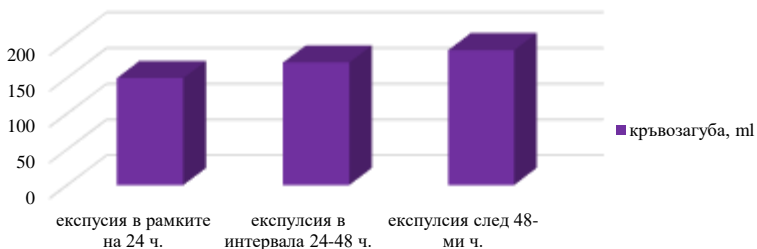
литературни данни, честотата на маточна руптура при жени след цезарово сечение е 0,3%, а при жени без предходни интервенции върху матката – 0,04%.

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.

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.

При разглеждане на кръвозагубата като потенциално усложнение на прекъсването на бременност във втори триместър е разгледана връзката 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. Количествените различия в цитираните три групи са статистически значими ($\chi^2 = 6,674$; p=0,036).



Фиг. 19. Средна стойност на кръвозагубата според момента на експулсия, съответно в първите 24 часа, в периода 24-ти – 48-ми час и над 48 часа

При анализ на отделните методи, тази закономерност остава налична, като тя е най-съществена в групата с приложение на мизопростол ($187,5 \pm 64,08$ ml за експулсираните до 24-ти час и $132,6 \pm 59,82$ ml за експулсираните между 24-ти и 48-ми час ($t=6,028$; $p=0,016$). 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 ($\chi^2=1,319$; $p=0,517$). Такава не се установява и между партета и средната кръвозагуба при индукционните методи ($\chi^2=0,540$, $p=0,764$). В рамките на цялата група, разпределението на жените с кръвозагуба под и над 100 ml също няма корелация с партета ($\chi^2=0,363$; $p=0,834$).

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. При хирургичен аборт честотата на кървене над 500 ml е 0,9%, а необходимостта от кръвопреливане варира между 0,09 и 0,6%. Причини за абнормна кръвозагуба 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 мизопростол, 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. 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-абразео, 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-абразео 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. 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). 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 мизопроустол. Ултразвуковият образ на маточната кухина след медикаментозен аборт при безсимптомни жени е целенасочено изследван в едно проучване от 2015 год. 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-заднен 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-заднен 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.

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 третират като хирургични прекъсвания по отношение на очакваната честота на резидуа.

Травма на маточната шийка. Лацерация на шийката е установена при две пациентки, извършена е трахелорофия. При едната

пациентка е приложен мизопропростол, 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, нулипаритет, млада пациентка и неопитен оператор. Рискът се намалява при използване на осмотични дилататори за подготовка на маточната шийка. Травма на маточната шийка не е обичайно усложнение на индукционните методи във втори триместър.

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

Сравнението между средните стойности на времето за експулсия в отделните възрастови групи, без оглед на метода, показва статистически значимо най-дълго време за експулсия при жените в първа възрастова група ≤ 19 год., а най-кратко - тези от трета възрастова група ≥ 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 ($\chi^2= 7,339$; $p= 0,025$). 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 на пациентката и кръвозагубата ($\chi^2=0,611$; $p=0,737$).

Табл. 6. 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 \pm 43,69 $p=0,027$	38,5% (5/194) $p=0,042$	33,3% (5/134)
20 – 34 год.	21,17 \pm 23,04	69,7% (136/194)	42,5% (88/134)
≥ 35 год.	19,42 \pm 21	64,6% (53/194)	44,1 (41/134)

Мащабно проучване, обхващащо период от 10 години и 1066 последователни бременности, прекъснати с мизопропростол поради фетална малформация, установява същата закономерност (средно време за експулсия 17,6 vs 15,2 vs 13,6 h, при възраст < 30 vs $30-39$ vs > 40 години, $p < 0,001$).

IV.5.1.2. Гестационен срок

Статистическият анализ на данните от настоящото проучване не показва корелация между гестационният срок и времето за експулсия ($\chi^2=8,201$; $p=0,514$).

Табл. 7. 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 ($\chi^2=3,299$; $p=0,348$).

За метод мифепристон-мизопроустол се наблюдава плавно увеличаване на средното време за експулсия с нарастване на гестационния срок и най-малко време в групата 13 - 15 г.с. (442,50 за 13-15 г.с. и 563,24 мин за 21 - 22 г.с.) Тези разлики в средното време, обаче, нямат статистическа значимост ($\chi^2=0,449$; $p=0,930$).

Успеваемостта показва корелация с гестационната възраст. В групата 13 - 15 г.с. успеваемостта за 24 часа е по-ниска в сравнение с другите групи по гестационен срок - 16 - 18 г.с., 19 - 20 г.с., 21 - 22 г.с. ($\chi^2=7,571$; $p=0,056$). Не се установява статистически значима зависимост между гестационната възраст и кръвозагубата ($\chi^2=5,729$; $p=0,126$).

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 обратно-пропорционална връзка с паритета. *Chaudhuri et al.* също доказват статистически значима корелация между гестационния срок - под и над 16 г.с., и средното време за експулсия. Друг колектив потвърждава асоциацията между гестационен срок над 16 г.с. и по-дълго време за експулсия и намира корелация с наличието на предходно вагинално раждане, което се асоциира с по-кратко време за експулсия. Други проучвания не откриват корелация между гестационния срок и времето за експулсия.

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 интерупция, аборт по медицински индикации или инкомплетен аборт), предходно цезарово сечение и влиянието им върху средното време, успеваемостта и кръвозагубата.

IV.5.1.3.1. Предходно вагинално раждане

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 $21,77 \pm 24,17$ ч. и при нераждали $21,14 \pm 23,93$ мин. ($Z = -0,11$; $p = 0,913$).

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. 8. 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 раждане <i>p.v.</i>	83	21,54	23,64	12,92	21,08
След <i>SC</i>	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 проста-

гландин Е1- мизопропростол, се установява статистически значима разлика в средното време за експулсия при нераждали жени (16,15,33±6,99 ч.) и при жените с предходно вагинално раждане (12,05±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 7,84±3,61 ч. и 9,3±4,18 ч. Тази разлика, обаче, няма статистическа значимост ($t=1,183$; $p=0,245$).

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 ($\chi^2=0,363$; $p=0,834$).

В литературата има съобщения за налична корелация между средното време за експулсия и предходно вагинално раждане, наличие на предходни бременности и интервала индукция-аборт, както и нули-паритет и пролонгиране на експулсията (средно време 19 vs 14,3 h - примипари vs раждали, $p < 0,001$).

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 жени, като потенциален фактор, имащ отношение към протичането на експулсията. Установи се, че при нераждали жени с анамнеза за аборти средното време за експулсия е значимо по-кратко от колкото при нераждали жени с първа настояща бременност ($Z=-2,059$; $p=0,039$).

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 Е2 (10/47), мифепристон-мизопропростол (7/47) и простагландин F2 alpha (5/47). Окситоцин и риванол не са прилагани при жени, прекарвали цезарово сечение.



Фиг. 19. Методи, приложени при жените с прекарано цезарово сечение - процентно разпределение на случаите

Няма статистическо значимо различие в средното време при жените с прекарано цезарово сечение и останалите жени в рамките на цялата група ($Z=-1,238$; $p=0,216$). 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 предшествващ 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. 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. 9. Кръвозагуба според паритета за всички пациентки в проучването (315 случая)

Паритет	Брой	Средна кръвозагуба, мл	SD	Min	Max
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. 9). Не се установяват статистически значими разлики в кръвозагубата между цитираните групи ($\chi^2=0,540$; $p=0,764$).

Табл. 10. Кръвозагуба според паритета за пациентките, при които бременността е прекъсната с индукционни методи (290 случая)

Паритет	Брой	Средна кръвозагуба, мл	SD	Min	Max
Нераждали	163	152,61	93,124	30	800
Раждали PV	83	154,04	77,850	20	400
Раждали SC	44	145,11	75,387	40	400

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 ($Z=-0,178$; $p=0,858$). Средната кръвозагуба при жените, прекарвали цезарово сечение и тези без анамнеза за цезарово сечение в цялата група, независимо от всички други фактори, не показва статистически значими различия ($Z=-0,031$; $p=0,975$).

Табл. 11. Кръвозагуба според наличието на анамнеза за прекарано цезарово сечение

Анамнеза за цезарово сечение	Брой	Средна кръвозагуба, мл	SD	Min	Max
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

Въпреки липсата на статистически значима разлика в средната кръвозагуба при жените след цезарово сечение, честотата на хемотрансфузии в тази група 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%.

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 - прекарано цезарово сечение се приема за рисков фактор за маточна руптура и по-голяма кръвозагуба. 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. 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

Пациентките 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 ($\chi^2=1,319$; $p=0,517$).

Табл. 12. Влияние на фактора индикация за прекъсване на бременността върху средното време за експулсия, успеваемостта и кръвозагубата за индукционните методи, в часове

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

Това се потвърждава в проведената литературна справка. Едно проучване от САЩ разглежда прекъсвания в срок 14 – 23 г.с., по повод малформация и такива със загинал интраутеринно плод. Като аборт-фациент 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. Друго проучване установява по-кратко време при жените с интраутеринно загинал плод, ППРОМ и мултипаритет при използване на мизопропростол като самостоятелен аборт-фациент.

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. 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.

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

Оперативното време при индикация малформация на плода е статистически значимо по-дълго, от това при индикация загинал интраутеринно плод ($Z=-2,520$; $p=0,016$). Това от своя страна се явява фактор, подкрепящ извършването на фетоцид преди дилатация и евакуация на витални бременности, което е и препоръка на много автори.

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. 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. Въпреки това, на практика този избор се реализира трудно. 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.

IV.5.2. Външни фактори, повлияващи протичането на манипулацията

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

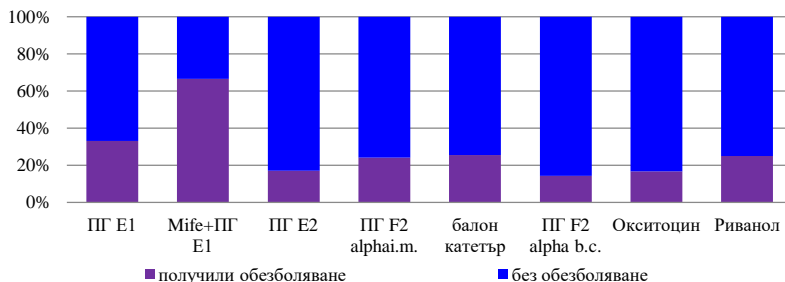
Обезболяването значимо скъсява средното време за експулсия ($\chi^2=9,187$; $p=0,010$). Като различията са съществени между жените не получили никакво обезболяване и тези получили такова i.v./i.m./s.c. ($Z=-2,615$; $p=0,009$), както и между жените без анестезия и тези с епидурална такава ($Z=-1,729$; $p=0,084$). Необходимо е по-машабно проучване, за да може да се направи извод за конкретен вид обезболяване и медикамент.

Табл. 13. 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

В рамките на настоящото проучване, прави впечатление, че с натрупването на опит с даден индукционен метод се увеличава процента на обезболени пациентки. Това прави разпределението на пациентките, получили обезболяване, в различните групи по метод на прекъсване на бременността неравномерно. Този факт 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.

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.



Фиг. 19. Процентно разпределение на пациентките, прекъснати с индукционни методи, по наличието на обезболяване

Табл. 14. Разпределение на пациентките получили обезболяване, като брой и относителен дял, по методи и средно време за съответния метод

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

Най-съвременният метод - мифепристон-мизопроустол, има най-голям относителен дял обезболени жени - 66,6% (28/42) 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. За цялата група, не се установява зависимост между възрастовата структура и използването на обезболяване ($p=0,642$). 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. Специализирани ръководства препоръчват за медикаментозен аборт във втори триместър НСПВС, опиоидни аналгетици, контролирана от пациента аналгезия (*patient-controlled analgesia, PCA*), епидурална и

спинална аналгезия. Установено е, че една доза диклофенак, заедно с първата доза мизопроустол, намалява необходимостта от опиоидни обезболяващи при бременности над 15 г.с. Епидуралната и спинална аналгезия са добър избор, когато условията позволяват, и са предпочитани от жените. Проучване от скандинавските държави, където медикаментозният аборт е много застъпена техника за всеки срок, установява, че силната болка, която жените изпитват по време на експулсия на плода остава траен спомен. Още повече, запитани след време за максималната степен на болката по време на процедурата, те дават по-висока оценка, от колкото са дали в самия ден на прекъсването [8 (3-10) vs. 7 (1-10), $p < 0,001$]. Следователно това се явява един траен мъчителен спомен, което именно налага срочно и адекватно обезболяване.

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.

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, средно време за експулсия, средна кръвозагуба и неуспех на метода

Табл. 15. Сравнителна таблица на използваните методи по отношение на средно време, кръвозагуба и успеваемост.

Метод	Брой	Средно време, в ч.	Средна кръвозагуба, в ml	Успеваемост за 24 часа, в %
Мизопропростол	85	14	137,76	90,6
Мифепристон + Мизопропростол	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-мизопропростол - 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.

След метода мифепристон-мизопропростол, по средно време за експулсия се нарежда методът със самостоятелно приложение на мизопропростол. 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. 20. 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 F2alpha 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 апликации 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 апликациите. 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%.

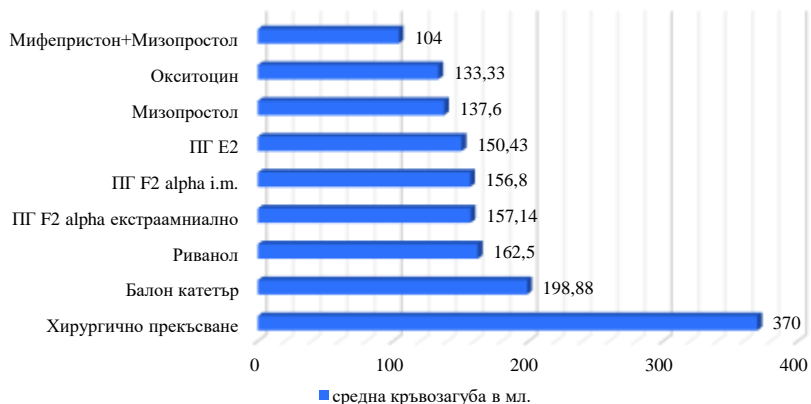
Приложението на простагландин E2 има средно време от 40 часа и неуспех от 42,6%, което е най-високият регистриран неуспех сред методите в рамките на проучването. Успеваемостта за 24 часа е ниска - 29,8%, а максималната регистрирана продължителност е 5 дни.

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.



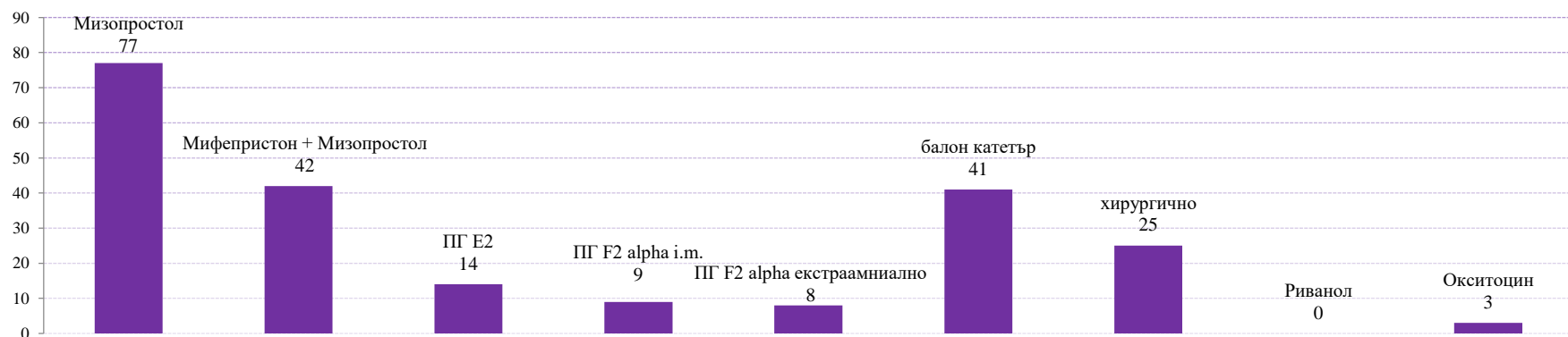
Фиг. 21. Средна кръвозагуба за всички методи

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 мизопростал, простагландин E2 и балон катетър на тежест. Средната кръвозагуба при самостоятелно приложение на мизопростал е по-голяма от тази при комбинирания метод - мифепристон-мизопростал ($Z=-5,531$; $p=0,001$). Жените, със самостоятелно приложение на мизопростал 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 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 - мизопростал - 77 пациентки (виж фиг. 22). При всички индукционни методи, с изключение на мизопростал и мифепристон-мизопростал, има пациентки, при които експулсията е осъществена след 48-мия час.

Табл. 16. 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. 22. 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 E2 - 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 мизопроствол и 4,5% (2/44) - на комбинирания метод мифепристон-мизопроствол. 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. 17. 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
Мизопроствол	91	85	6	6,3%
Мифепристон + Мизопроствол	44	42	2	4,5%
Простагландин E2	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 – от пълното му отричане след 16 г.с. до препоръчването му пред хистеротомията в този срок.

Според съвременни чужди автори, крайъгълен камък на избора е наличието на обучен персонал. Хирургичният метод изисква специфични умения, подходящ инструментариум и адекватен годишен брой случаи за поддържане на квалификацията (RCOG, WHO). 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. 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.

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. Това говори за различие в регионалните протоколи, препоръки и наличен ресурс, а не за клинично превъзходство на единия или другия метод.

При дадена възможност за избор, преобладаващата част от пациентките биха предпочели хирургично прекъсване на бременността пред индукционен метод. Установен факт е, 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.

Проучване сравняващо индукционни методи с Д&Е заключава, че Д&Е е значимо по-безопасна и ефективна от индукцията на аборт във

втори триместър. Сходно проучване показва по-малко усложнения при пациентки с Д&Е и установява по-голяма честота на странични ефекти, инкомплетен аборт и кървене при медикаментозния метод. Авторите заключават, че при налични специалисти, способни да извършват дилатация и евакуация, тя би следвало да е предпочитания метод.

Обзор на СЗО установява превъзходство на Д&Е пред медикаментозните методи по отношение на безопасност и ефективност. Въпреки това, някои специалисти намират самото извършване на манипулацията в напреднал гестационен срок за много стресово. Съществуват и редица чисто организационни пречки в осигуряването на достъп до процедурата.

В заключение, Д&Е и медикаментозното прекъсване с мифепристон и мизопропростол, 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.

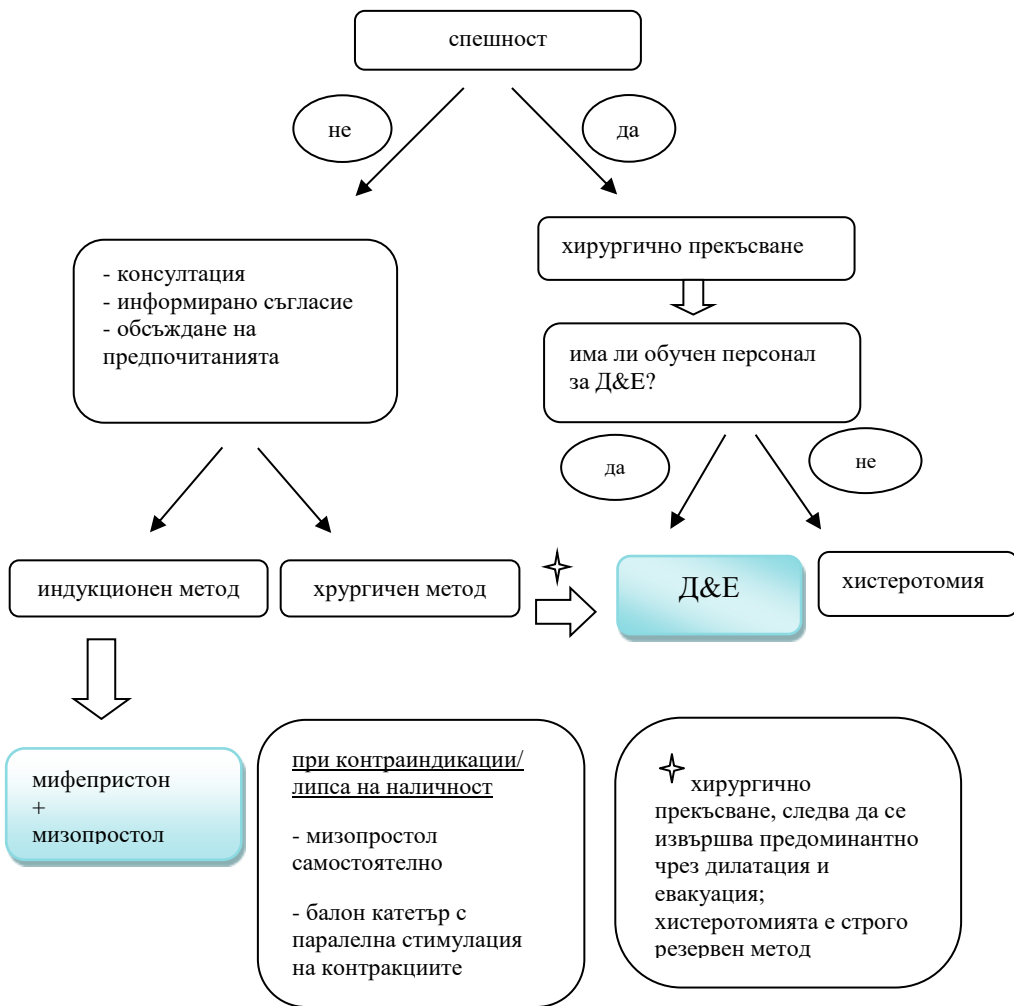
IV.8. Заключение, алгоритъм за избор на метод и протокол за медикаментозно прекъсване на бременност във втори триместър

От постигнатите в настоящото проучване резултати, методът мифепристон-мизопропростол 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. Повторяемостта на резултатите при комбинираното приложение на мифепристон и мизопропростол 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. 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 редките случаи на невъзможен цервикален достъп, например при обемни пространство-заемащи процеси в шийката и/или истмуса.

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



Фиг. 23. 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 налинчни 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. 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. За тази цел бе изработено едно 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. След задаване на необходимите данни, програмата изчислява часовете на приложение на медикаментите. При разпечатване на текущия екран и регистриране на името на пациентката отгоре 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 мизопроустол.

Аборт във втори триместър - калкулатор на режима

Калкулатор на гестационен срок

Дата: 11.10.2016

Въведете датата, на която бихте желали да стартирате индукцията на аборт във втори триместър

ПРМ: 05.05.2016

Изчисля ГС

Гестационен срок: 17 с. и 9 д.

Режими за индукция на медикаментозен аборт във втори триместър (120.0д. - 24с.0д.)

- прием на Мифепристон: 200mg перорално еднократно
- след 30-48 часа стартирайте датинска апликация на Мизопроустол: 400mcg на 3-часов интервал, до експулсия.

Прим на Мифепристон

Дата: 11.05.2016

Час: 14:00

Въведете дата и час на прием на Мифепристон

Предпочитан интервал за стартиране апликациите на Мизопроустол

От: 13.06.2016 02:00 до: 13.06.2016 14:00

Първа апликация на Мизопроустол

Дата: 13.10.2016

Час: 08:00

Въведете дата и час на първата апликация на Мизопроустол

Последващи апликации на Мизопроустол

13.10.2016 11:00

13.10.2016 14:00

13.10.2016 17:00

13.10.2016 20:00

Фиг. 15. Компютърно приложение - Аборт във втори триместър - калкулатор на режима, в цялостен вид.

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 мизопропростол 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 мизопропростол 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 случай, 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 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-мизопропростол 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 - мизопропростол 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 мизопропростол във втори триместър.

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

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Протокол за медикаментозен аборт. Изготвил: Андреяна 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. „Аборът в XXI век” - симпозиум, София, 29.06.2015
3. А. Андреева, Б. Маринов - Комбиниран режим на Мифепристон и Мизопроустол 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., Китев, 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., Китев, 23-25.06.2011
14. Маринов, Б., **А. Андреева**, К. Миланова и кол. - Прекъсване на бременността във второто тримесечие – методи, фактори

благоприятстващи манипулацията, усложнения.- ХХІХНац. 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. - ХХІХ Нац. Акуш. Конф., Поморие, 24-26.06.2010.

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!