

## МЕДИКАМЕНТНО ЛЕЧЕЊЕ ЕКТОПИЈСКЕ ТРУДНОЋЕ И КЛИНИЧКИ СКОР

Андреја ГЛИШИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Ектопијска трудноћа је значајан дијагностичко-терапијски проблем у гинекологији и акушерству. Код ових трудноћа концептус је изгубљен, а мајка је у животној опасности. Ектопијска трудноћа се може лечити медикаментно и хируршки. Врло често је тешко проценити који терапијски поступак је оптималан за болесницу.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се прикаже ефикасност примене клиничког (бодовног) скорa у одабиру болесница за примену медикаментног лечења ектопијске трудноће метотрексатом.

**Метод рада** У Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду рађена је делом ретроспективна а делом проспективна студија којом је обухваћено 125 жена с ектопијском трудноћом које су лечене системском и локалном терапијом метотрексатом. Примењиван је клинички (бодовни) скор ради одабира болесница за медикаментно лечење ектопијске трудноће.

**Резултати** Медикаментно лечење ектопијске трудноће било је успешно код 85% испитаница. Код болесница које су имале клинички скор до 10, успешно лечених медикаментном терапијом било је 95%. Код испитаница које су имале клинички скор већи од 14 бодова, излечених жена је било 33%. Болеснице код којих медикаментно лечење није било успешно лечене су хируршки.

**Закључак** Употреба клиничког (бодовног) скорa се показала врло корисном у одабиру жена за медикаментно лечење ектопијске трудноће метотрексатом, тако да се препоручује његова примена у клиничкој пракси.

**Кључне речи:** ектопијска трудноћа; метотрексат; клинички скор

### УВОД

Имплантација јајника изван ендометријума дупље матрице назива се ектопијска трудноћа. Код ове трудноће концептус је изгубљен, а мајка је у животној опасности. Због повећања инциденције, последица које оставља и релативно високог морталитета, ектопијска трудноћа је значајан дијагностичко-терапијски проблем у гинекологији и акушерству. Око 10% свих смрти трудница дешава се због ектопијске трудноће. Значајно је открити чиниоце који утичу на настанак ектопијске трудноће и што раније је дијагностиковати. Тада се може планирати оптималан терапијски поступак. Ектопијска трудноћа се може лечити медикаментно и хируршки. Врло често је тешко проценити који терапијски поступак је оптималан за болесницу [1-4].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикаже ефикасност примене клиничког (бодовног) скорa у одабиру болесница за примену медикаментног лечења ектопијске трудноће метотрексатом.

### МЕТОД РАДА

У Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду рађена је делом ретроспективна а делом проспективна студија у периоду 1994-2005. године којом је обухваћено 125 жена с ектопијском трудноћом лечених системском или локалном терапијом метотрексатом. Стандардна доза мето-

трексата била је 50 mg, и он је примењиван локално уз контролу на ултразвуку или системски интрамускуларним путем. Када се ниво hCG (хумани хорионски гонадотропин) повећавао или смањивао за мање од 15% у току 48 часова, примењиване су додатне дозе метотрексата интрамускуларно. Највећа укупна доза метотрексата која је примењивана ради лечења ектопијске трудноће била је 200 mg. Примењиван је клинички скор ради одабира болесница за медикаментно лечење ектопијске трудноће. Он се израчунава на основу: клиничке гестацијске старости, величине пелвисног тумора (сонографски налаз), величине ектопијског гестацијског мешка, виталности ембриона, присуства хематокеле и нивоа hCG.

Укупан клинички скор добија се сабирањем броја поена који је додељен поједином модалитету у оквиру сваког обележја (Табела 1). Све болеснице биле су хемодинамски стабилне у време примене метотрексата. Упозораване су на могуће компликације и евентуални неуспех лечења, као и на нужност евентуалног хитног хируршког захвата. Контраиндикације за примену метотрексата биле су: анемија, болести јетре, бубрега, инфективне болести и хронична системска обољења.

### РЕЗУЛТАТИ

Медикаментно лечење ектопијске трудноће било је успешно код 106 болесница (85%). Дискриминационом анализом, тј. мултиваријантним тестом, испитивани су различити чиниоци који су могли да имају утицаја на исход лечења ектопијске трудноће локалном применом метотрексата. Ова анализа је показала да статистички значајно на исход лечења утичу: величина ектопијског гестацијског мешка, клиничка геста-

цијска старост, виталност ембриона, присуство хематокеле, величина пелвисног тумора (сонографски налаз), као и ниво *hCG* (Табела 2).

Показало се да сви ови параметри имају одређен значај ако се анализира њихов синергистички утицај на исход лечења. Да би се потврдио њихов синерги-

ТАБЕЛА 1. Клинички скор.

TABLE 1. Clinical score.

Параметар Parameter	Опис Description	Бодовни скор Points
Клиничка гестацијска старост Gestational age	До седам недеља Under 7 weeks	1
	7-9 недеља 7-9 weeks	2
	9-10 недеља 9-10 weeks	3
	Више од 10 недеља Over 10 weeks	4
Величина пелвисног тумора Pelvic tumor (sonographic size)	<4 cm	1
	≥4 cm	2
Величина ектопијског гестацијског мешка Gestational sac (sonographic size)	≤10 mm	1
	11-15 mm	2
	16-20 mm	3
	21-25 mm	4
	26-30 mm	5
	≥31 mm	6
Виталност ембриона Fetal heart activity	Нема рада срца Negative	1
	Видљив рад срца Positive	2
Присуство хематокеле Fluid in pouch of Douglas	Интактна ектопијска трудноћа Negative	1
	Присутна хематокела Positive	2
Ниво <i>hCG</i> Level of <i>hCG</i>	≤500 IU/l	1
	501-1000 IU/l	2
	1001-5000 IU/l	3
	≥5001 IU/l	4

ТАБЕЛА 2. Матрица структуре – корелација између дискриминационих варијабли и канонске дискриминационе функције.

TABLE 2. Discrimination analysis: variable.

Обележја Characteristics	F1
Присуство хематокеле Fluid in pouch of Douglas	0.73944
Величина пелвисног тумора Pelvic tumor	0.45371
Величина гестацијског мешка Gestational sac	0.31534
Клиничка гестацијска старост Gestational age	0.24723
Ниво <i>hCG</i> Level of <i>hCG</i>	0.23855
Рад срца ембриона Fetal heart activity	0.16453
Присуство ембриона Embryo	0.14364
Метотрексат Methotrexate	0.12511

стички значај на исход лечења, урађен је клинички (бодовни) скор којим је степенован њихов синергистички утицај на исход лечења. Најмањи број поена овога скор је шест, а највећи 20. Код болесница које су имале клинички скор до 10, успешно је лечено 95% њих. Код болесница са бодовним скором од 10 до 14, излечених жена је било 70%, док је код испитаница које су имале клинички скор већи од 14 бодова, било 33% излечених болесница. Код 19 болесница код којих медикаментно лечење није било успешно морала је бити примењена хируршка терапија.

## ДИСКУСИЈА

Искуства многих аутора су врло јасно показала да је за успех медикаментне терапије најважнији одабир болесница. Указује се на значај различитих параметара на основу којих се треба одлучивати за примену одређеног терапијског поступка (медикаментно или хируршко лечење). Истиче се значај: величине гестацијског мешка, гестацијске старости, интактне ектопијске трудноће без крвављења, нивоа *hCG* у серуму испод 1500 IU/l, сонографски невиталне трудноће, нивоа прогестерона испод 10 ng/ml [5]. Досад се ипак у клиничкој пракси није осмислио бодовни скор који би узео у обзир различите параметре. Стовал (*Stoval*) и Линг (*Ling*) [6] сматрају да медикаментно треба лечити неруптурирану ектопијску трудноћу која је мања од 35 mm у пречнику. Превост (*Prevost*) и сарадници [7] сматрају да болеснице које имају неруптурирану ектопијску трудноћу већу од 3,5 cm у пречнику не треба лечити медикаментно. Стовал и Линг [6] су раније сматрали да у случајевима када је ектопијска трудноћа већа од 30 mm у пречнику хируршка интервенција представља најадекватнију терапијску меру. Ипак, касније, исти аутори су подигли границу на 35 mm. Сајфер (*Seifer*) и сарадници [8] сматрају да ектопијска трудноћа мања од 20 mm није погодна за конзервативно хируршко лечење (на пример, салпингостомија), јер постоји ризик од тзв. перзистентне (упорне) ектопијске трудноће, која захтева допунско медикаментно лечење.

Шалев (*Shalev*) и сарадници [9] сматрају да треба избегавати медикаментно лечење ектопијске трудноће уколико је тумор тубе већи од 2 cm у пречнику и да се тада треба одредити за хируршко лечење лапароскопским путем. Хенри (*Henry*) и Гентри (*Gentry*) [10] сматрају да медикаментно лечење ектопијске трудноће не треба примењивати уколико је гестацијски мешак већи од 35 mm. Фарквар (*Farquhar*) [11] сматра да медикаментно лечење ектопијске трудноће треба спроводити код болесница које су хемодинамски стабилне, имају нормалне вредности хепатограма, код којих нема знакова руптуре тубе, код којих је ниво *hCG* мањи од 5000 IU/l и када постоји повећање вредности *hCG* у току 48 часова. Очекивано лечење треба обавити када нема знакова руптуре тубе, када је *hCG* испод 1500 IU и када постоји снижење нивоа *hCG* у току 48 часова. Хируршко лечење се предузима када се дијагностикују руптура тубе и ниво *hCG* изнад 5000 IU/l [11-13].

Клинички скор приказан у овом раду има своју вредност у одабиру болесница за медикаментно лечење ек-

топијске трудноће и може се употребити у бројним граничним случајевима када треба донети одлуку о примени одређеног терапијског поступка. Болесница мора бити хемодинамски стабилна и не сме имати руптуру тубе. Присуство ембриона и виталност ембриона у ектопијском гестациском мешку нису контраиндикација за локалну примену метотрексата. Присуство хематокеле није контраиндикација за медикаментно лечење, али у овим случајевима треба бити врло обазрив јер се крвавање у току лечења може повећавати и код болесница код којих се ниво *hCG* снижава.

### ЗАКЉУЧАК

Клинички скор се показао врло корисним у одабиру болесница за медикаментно лечење ектопијске трудноће метотрексатом, тако да се препоручује његова клиничка примена. Свакако да ће даља клиничка пракса показати његову праву вредност и евентуално указати на потребу извесних модификација. Засад се може закључити да медикаментно лечење метотрексатом треба примењивати онда када је клинички скор мањи од 10 бодова. Уколико се овај метод лечења примени и код трудница са већим бодовним скором, потребно је упозорити болесницу на могући неуспех терапије.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Glišić A, Petronijević A. Ektopijska trudnoća i akutni abdomen. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120(Suppl 2):102-6.
2. Glišić A. Dijagnostički značaj pelvičnog bola u ginekologiji i akušerstvu. *Acta Med Semen* 1995; 6-7:107-9.
3. Glišić A. Konzervativno lečenje ektopične trudnoće lokalnom aplikacijom metotreksata uz sonografsku kontrolu [doktorska disertacija]. Beograd; 1996.
4. Glišić A, Plečas D, Mirković L, Ivanović D, Plesinac S. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Inter J Gynecol Obstet* 2000; 70(1):118.
5. Glišić A. Ektopična trudnoća. Beograd: CIBID; 2004.
6. Stoval TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(6):1759-63.
7. Prevost RR, Stoval TG, Ling FW. Methotrexate for treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Clin Pharm* 1992; 11(6):592-5.
8. Seifer DB, Silva PD, Grainger DA. Reproductive potential after treatment for persistent ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 1962(1):194-7.
9. Shalev E, Peleg D, Bustan M, Romano S, Tsabari A. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 1963(1):20-3.
10. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6):1584-7.
11. Farquhar S. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005; 366:583-91.
12. Elito J, Han K, Camano L. Values of  $\beta$ -human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:864-7.
13. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *JAMC* 2005; 173: 905-12.

## MEDICAL TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY AND CLINICAL SCORE

Andreja GLIŠIĆ

Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Introduction** Ectopic pregnancy is an important cause of morbidity and mortality worldwide. Furthermore, with earlier diagnosis, medical therapy with methotrexate can be offered and surgery avoided in some women, though the best regimen remains unclear. Although there have been advances in the management of ectopic pregnancy, there are still questions to be answered.

**Objective** The use of clinical score was evaluated after the clinical treatment for selection of patients for medical treatment of ectopic pregnancy.

**Method** One hundred and twenty five patients were treated by methotrexate. The administration route was local, ultrasonographically controlled or intramuscular. The first dose of methotrexate was 50 mg and maximal total dosage was 200 mg.

**Results** Methotrexate treatment of ectopic pregnancy was effective in 85% of cases. In the group of patients with clinical score under 10, the medical treatment was successful in 95% of

cases. In the group of patients with clinical score over 14, the medical outcome was successful in 33% of cases. The administration route did not influence the treatment outcome.

**Conclusion** Methotrexate treatment of ectopic pregnancy is a very effective manner of treatment. Clinical (numeric) score is very useful for selection of patients with ectopic pregnancy and may have prognostic value for medical treatment outcome.

**Key words:** ectopic pregnancy; methotrexate; clinical score

Andreja GLIŠIĆ  
 Institut za ginekologiju i akušerstvo  
 Klinički centar Srbije  
 Višegradska 26, 11000 Beograd  
 Tel: 011 361 5592; 361 7777, lokal 3645  
 Faks: 011 361 5603  
 E-mail: gan@eunet.yu