

ПРЕЛИМИНАРНА СТУДИЈА КОНЗЕРВАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА ЕКТОПИЧНОГ ГРАВИДИТЕТА: УПОРЕЂИВАЊЕ БРЗИНЕ ПАДА БЕТА СУБЈЕДИНИЦА ХУМАНОГ ХОРИОНСКОГ ГОНАДОТРОПИНА КОД СПОНТАНИХ РЕСОРПЦИЈА ИЗАЗВАНИХ МЕТОТРЕКСАТОМ

Милан Д. ДОКИЋ, Душан В. ПЕРИШИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Еволуција интактног тубарног гравидитета може да иде у правцу тубарног абортуса, односно руптуре јајовода, или спонтане ресорпције. Ако се тубарна трудноћа открије рано, може се у одређеним случајевима прекинути применом метотрексата, чиме би се постигла спонтанна ресорпција гестациског мешка. Данашњи светски стандард у лечењу болесница са раним ектопичним гравидитетом без перитонеалне ефузије, са вредностима бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина (β -HCG) до 6000 U/I, дијаметром гестациског мешка мањим од 3 cm и без видљиве срчане акције подразумева примену метотрексата. Циљ ове студије је био да се докаже ефикасност примене метотрексата код пацијенткиња са тубарним гравидитетом које су испуњавале критеријуме за фармаколошки прекид трудноће овим антиметаболитом. Болеснице су биле подељене у две групе. У првој групи, у којој после два мерења није регистрован задовољавајући пад β -HCG, примењен је метотрексат. Друга група је показивала задовољавајући пад β -HCG, који је одређиван трећег дана. Упоредивањем динамике смањења β -HCG доказали смо да јатрогено индуковано смањење, тј. постигнута ресорпција, одговара спонтаној ресорпцији гестациског мешка. То оправдава примену метотрексата у лечењу ектопичног гравидитета.

Кључне речи: ванматерична трудноћа, метотрексат.

УВОД

Имплантација оплођене јајне ћелије ван материчне шупљине доводи до развоја ектопичног гравидитета. Најчешће место ектопичне имплантације оплођеног овула је јајовод (98%) са предилекцијом за ампуларни део Фалопијеве (*Fallop*) тубе [1]. Повећање инциденције ванматеричних трудноћа је пре свега последица пораста учесталости пелвичних инфламационих болести, те се процењује да се у просеку на 66 нормалних трудноћа јавља једна ванматерична трудноћа [2]. Премда у општој популацији број случајева ванматеричне трудноће расте, материални морталитет се смањује захваљујући правовременој дијагностици и раној интервенцији. Лечење ектопичног гравидитета може да буде хируршко или конзервативно. Интактни, некомплицовани ектопични гравидитет може се лечити хируршки (лапароскопски) или медикаментно – метотрексатом [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овога рада је био да се у групи болесница са тубарним гравидитетом докаже ефикасност примене метотрексата, односно јатрогено изазвана ресорпција гестациског мешка. Ефикасност овог метода је упоређена са случајевима где је дошло до спонтане ресорпције ванматеричне – тубарне трудноће праћењем динамике нивоа бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина (β -HCG) у крви. Проверавало се да ли постоји разлика у брзини пада β -HCG између групе испитаница код којих је дошло до спонтане ресорпције тубарне трудноће и оних код којих је применом метотрексата дошло до јатрогене ресорпције гестациског мешка.

МЕТОД РАДА

Студија је спроведена од јуна 2002. до јула 2003. године на Одељењу опште гинекологије Института за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду и укључила је 18 болесница са тубарним гравидитетом. Код свих болесница дијагноза ектопичног гравидитета постављена је на основу следећих критеријума: изостанка менструације, одсуства гестациског мешка у материчној шупљини (потврђено сонографским прегледом), повишеним нивоима β -HCG и/или хистолошком верификацијом киретмана кавума утеруса.

Болеснице су биле подељене у две групе. Прву групу је чинило седам испитаница код којих је дошло до спонтане ресорпције гестациског мешка, тј. тубарног гравидитета. Критеријуми за дијагнозу спонтане ресорпције тубарног гравидитета били су: спонтани пад вредности β -HCG до нивоа који доказује одсуство трудноће (β -HCG < 5 i.j.), као и одсуство симптома и тегоба у унутрашњим гениталним органима (бол и крварење). Поред редовног праћења пада нивоа β -HCG, болеснице смо контролисали и ултрасонографски, што значи да је истовремено визуелно праћена регресија ектопичног гестациског мешка (код болесница код којих је трудноћа потврђена сонографски).

Другу групу је чинило 11 испитаница са некомплицованим тубарним гравидитетом, код којих је, у циљу индукције ресорпције гестациског мешка помоћу медикамената, примењен метотрексат. Он је даван у једнократној дози од 50 mg интрамускуларно (односно 1 mg/kg телесне тежине). Ефекат примене метотрексата је праћен истим методима као и у случајевима спонтане ресорпције.

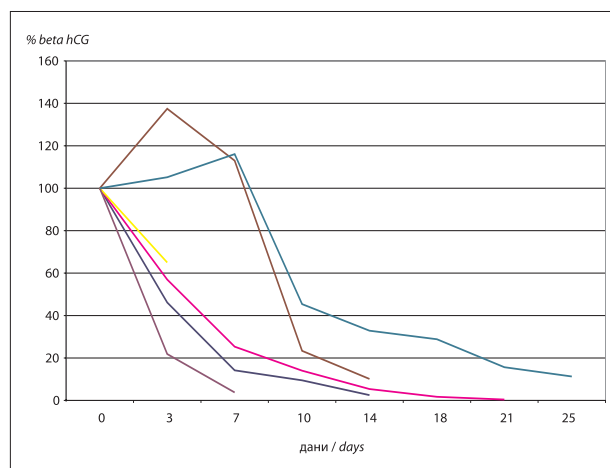
Код болесница код којих није дошло до жељеног одговора – очекиваног пада нивоа β -HCG – поново је давана иста доза метотрексата, што се десило код две болеснице: применили смо два пута по 50 mg лека у току четири дана. Као ни код осталих, тако ни код ове две испитанице нису примећени нежељени ефекти метотрексата.

РЕЗУЛТАТИ

Код седам болесница код којих је дијагностикован тубарни гравидитет и утврђена спонтана ресорпција гестацијског мешка примећено је смањење концентрације β -HCG у крви. У табели 1 су приказане вредности β -HCG, и то тако што је почетна вредност β -HCG представљена као 100%. Ради прегледности и лакшег поређења, све вредности нивоа β -HCG су приказане у процентима.

Пад нивоа β -HCG у групи испитаница са спонтаном ресорпцијом тубарног гравидитета приказан је на графикону 1.

Код болесница са тубарним гравидитетом које су испуњавале потребне услове (одсуство перитонеумске ефузије, вредности β -HCG мање од 6000 UI/l, дијаметар гестацијског мешка који је мањи од 3 cm, без видљиве срчане акције) посматрана је концентрација β -HCG у крви. Концентрације β -HCG у време постављања дијагнозе тубарног гравидитета и праћење његовог нивоа после давања метотрексата приказани су у табели 2. Регистровано је значајно сма-



ГРАФИКОН 1. Пад нивоа β -HCG у групи болесница са спонтаном ресорпцијом.

GRAPH 1. Decrease of β -HCG level in group of patients with spontaneous resorption.

њење концентрација β -HCG код свих болесница код којих је примењен метотрексат.

На графикону 2 приказане су концентрације β -HCG, где се уочава динамика пада β -HCG у крви после давања метотрексата.

Упоредене су и концентрације, као и динамика смањења β -HCG код болесница са тубарним гравидитетом код којих је дошло до спонтане ресорпције гестацијског мешка и оних код којих је у истом циљу примењен метотрексат. Извршено је статистичко

ТАБЕЛА 1. Динамика смањења β -HCG у групи болесница са спонтаном ресорпцијом гестацијског мешка.

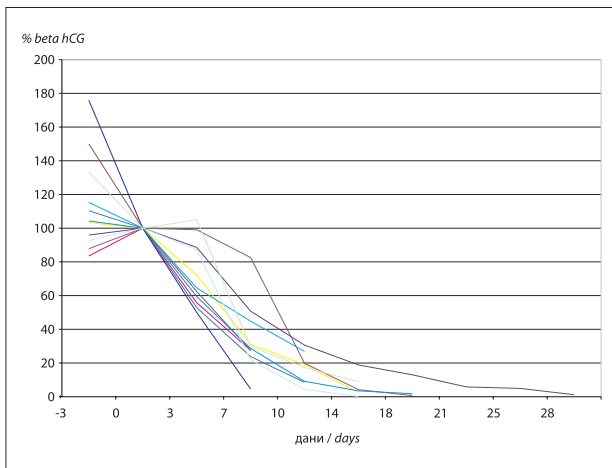
TABLE 1. Dynamic of β -HCG decrease in groups of patients with spontaneous gestational sac resorption.

	Дани / Days							
	0	3	7	10	14	18	21	25
	100	46.15	14.19	9.46	2.5			
	100	56.96	25.34	14.01	5.36	1.72	0.42	
	100	65.01		6.93				
	100		90.57		56.79			
	100	21.85	3.76					
	100	137.45	112.99	23.35	10.13			
	100	105.17	116.07	45.37	32.85	28.84	15.65	11.29
\bar{X}	100	72.1	60.49	19.82	21.53	15.28	8.035	11.29

ТАБЕЛА 2. Концентрације β -HCG пре и после давања метотрексата.

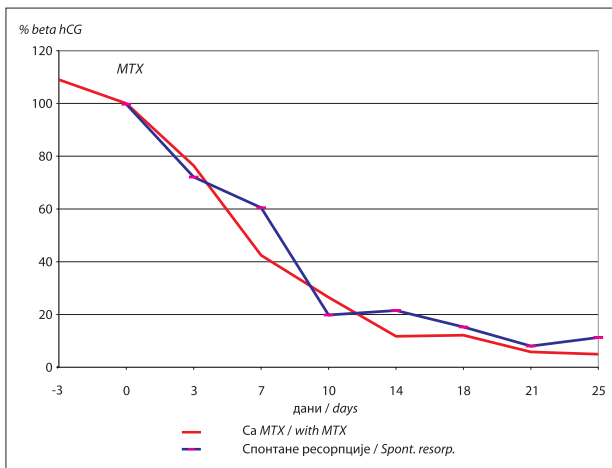
TABLE 2. Concentration of β -HCG before and after the use of methotrexate.

	Дани / Days									
	0	3	7	10	14	18	21	25	27	30
	95.9	100	88.59	50.76	30.62	18.85	13.03	5.82	4.95	1.18
	83.54	100	55.82	27.53						
	103.33	100	72.22	31.11	19.17	2.5				
	115.28	100	64.58	44.83	26.94					
	87.81	100	99.06	82.56	19.9	4.21	0.7			
	150	100	62.5	27.5		9.13				
	110.36	100	52.85	23.83	8.55					
	175.88	100	50	4.61						
	104.3	100	59.45	28.68	9.13	3.47	1.75			
	92.71	100	87.29	21.87	4.37	0.2				
	133.26	100	104.94	29.8	17.4	8.9				
\bar{X}	109	100	76.4	42.45	26.51	11.74	12.16	5.82	4.95	1.18



ГРАФИКОН 2. Пад нивоа β -HCG у групи болесница лечених метотрексатом.

GRAPH 2. Decrease of β -HCG level in group of patients treated with methotrexate.



ГРАФИКОН 3. Средње вредности падова нивоа β -HCG у испитиваним групама.

GRAPH 3. Average values of decrease of β -HCG level in the examined groups.

поређење уз коришћење Студентовог t -теста. Није постојала статистички значајна разлика у анализираним групама ($p > 0,05$; $p = 0,84$).

ДИСКУСИЈА

Ванматерична трудноћа представља значајан медицински проблем. Она је најчешће узрокована пелвичним инфламационим болестима. Остали фактори ризика који доводе до развоја ектопичног гравидитета јесу примена оралних контрацептива, стерилизација туба, нарочито након лапароскопских стерилизација (51%), примена индуктора овулације, подаци о ранијој појави ектопичног гравидитета и други. Само 3% ектопичних трудноћа се развија ван јајовода – на јајнику, грилићу материце или паријеталном перитонеуму. Симптоми болести су последица дистензије Фалопијеве тубе и/или хематоперитонеума. Код скоро свих болесница заједнички симптом је бол у абдомену. Он је најчешће пелвичне локализације, има карактер колика, може да буде унилатералан или билатералан, те је интермитентан или константан. Тубар-

ни гравидитет који је довео до руптуре Фалопијеве тубе праћен је масивним абдоминалним крвављењем, коликама и доводи до развоја циркулаторног шока. То индикује хитан хируршки захват. Ток ектопичног гравидитета може да буде другачији – може да дође до спонтаних ресорпција ектопичних трудноћа, тј. гестацијског мешка. Премда је ово најповољнији исход за болесницу, овакви случајеви су ретки.

Захваљујући савременој дијагностици, откривање некомплицованих ектопичних трудноћа отворило је могућност да се одређен број реши конзервативним методама лечења. У последњих седам-осам година код пажљиво одабраних испитаница са тубарним гравидитетом примена метотрексата је постала златни стандард у лечењу [3, 4]. У основи примене овог антиметаболита је инхибиција синтезе дезоксирибонуклеинске киселине. Цитостатски ефекат се највише одражава на ћелије са највећим бројем митоза – у овом случају то је трофобласт. Бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина је специфична искључиво за ћелије трофобласта и зато је изванредан показатељ њихове активности. Применом метотрексата у случајевима где постоји пораст, где се одржава ниво или где је пад нивоа β -HCG недовољан постиже се ефекат као код спонтане инволуције, односно ресорпције гестацијског мешка [5, 6]. Индикације за примену метотрексата су: рана ванматерична трудноћа без знакова перитонеалне ефузије, вредности β -HCG у крви које су мање од 6000 UI/l, дијаметар гестацијског мешка који је мањи од 3 cm и одсуство ембрионалне срчане радње (што се утврђује трансвагиналном сонографијом) [7, 8].

Наша пилот-студија је потврдила светска искуства у примени метотрексата код тубарног гравидитета. Она је показала да конзервативним мерама, односно фармакотерапијским поступцима могу да се реше ектопичне трудноће који би у даљој еволуцији вероватно морале бити хируршки лечене [9].

Предност овог метода је вишеструк. Огледа се у једноставности примене, комфоности за болесника, бољој прогнози у смислу очувања фертилности и економичности. У прилог томе говоре проспективне студије спроведене у Великој Британији које су показале да је фертилност болесница након примене метотрексата врло висока [10]. С обзиром на то да је примењени медикамент из групе хемиотерапијских лекова, који се најчешће примењују у малигним хемопатијама, потом у реуматоидном артритису, инфламационим болестима црева и другим болестима, важно је непоменути да код наших испитаница нису уочена нежељена дејства метотрексата на хематопоезни систем, јетру, плућа и друге органске системе. То је значајна чињеница која потврђује оправданост примене лека у овој индикацији.

ЗАКЉУЧАК

Наша студија је показала да се применом минималних доза метотрексата постиже ресорпција ектопичних трудноћа као и у случајевима спонтане ресорпције. Предности конзервативног лечења ектопичног гравидитета и нешкодљивост јесу разлози да

се у неким развијеним земљама овај начин лечења већ уводи у рутинску праксу. Те чињенице, као и резултати које смо приказали у раду обавезују нас да више радимо на раном откривању ектопичних трудноћа, што подразумева чешћу примену конзервативног лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckman CRB, et al. Ectopic pregnancy. In: Obstetrics and gynaecology, 2nd ed. Baltimore, Lipnicott Williams and Wilkins, 1998.
2. Coolier J, et al. Ectopic pregnancy. In: Oxford handbook of clinical specialties, 6th ed. New York: Oxford University Press, 2003.
3. Cobelis L, et al. Use of Methotrexate in ectopic pregnancy. Results in 55 patients treated. *Minerva Ginecol* 1998; 50:513-7.
4. Lecuru F, Robin F, Bernard JP, et al. Single-dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61:253-9.
5. Elito J Jr, Uchuyama M, Camano L. Evolution of Beta-HCG titers after systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Rev Assos Med Bras* 1998; 44:11-5.
6. Natale A, Busacca M, Candini M, et al. Human chorionic gonadotropin patterns after single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2002; 100: 227-30.
7. Namnoum AB. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1998; 41:328-6.
8. Darai E, Sitbon D, Benifla JL, et al. Current indications for medical treatment of ectopic pregnancy. *Rev Fr Gynaecol Obstet* 1995; 90:552-7.
9. Potter BM, Lepine AL, Janison JD. Predictors of success with methotrexate of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obst Gynaecol* 2003; 188: 1192-4.
10. Pisarsha DM, et al. Ectopic pregnancy. In: Danforth's Obstetrics and Gynaecology, 8th ed. Philadelphia, Lipnicott Williams and Wilkins, 1998.

CONSERVATIVE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCIES: COMPARISON OF VELOCITY OF DECREASE OF BETA-HCG BETWEEN SPONTANEOUS AND METHOTREXATE INDUCED RESORPTIONS

Milan D. DOKIC, Dusan V. PERISIC

Institute of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The evolution of the process can take two different directions. If an intact pregnancy continues to grow, there is a tubal abortion or a rupture of the Fallopian tube. In the opposite case, there is spontaneous resorption of the tubal pregnancy. In certain cases with the application of methotrexate, the ectopic pregnancy growth can be interrupted and spontaneous resorption can be induced. Nowadays, the international standards of treating patients with early ectopic gravidities and no peritoneal effusions, with β -HCG values below 6000 UI/l, gestational sac diameter below 3 cm, and without any visible heart action, imply methotrexate treatment. The objective of this study is to prove the efficiency of methotrexate use in patients who meet the above criteria. The first group did not manifest satisfying decrease of β -HCG af-

ter two measurements, so methotrexate was used, while the second group showed satisfying decrease of β -HCG, measured on the third day. Comparing the velocity of decrease of β -HCG level among both groups of patients, it was proved that iatrogenically induced decrease, that is to say the achieved resorption, was equal to the spontaneous resorption, which justified the use of methotrexate in ectopic pregnancy treatment.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate.

Milan DOKIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd

* Рукопис је достављен Уредништву 14. 7. 2003. године.