

reveals in particular the controversial use of progesterone in multiple pregnancies. There is no study to highlight the effectiveness of progesterone in multiple pregnancies in relation with corionicity. Proceeding from the above we have decided to realize a case-control study with the purpose to assess the justification of progesterone use in multiple pregnancies compared with corionicity. The survey was performed during one year (2011), on a sample of 60 clinical cases. Our data confirm the need for administration of progesterone therapy in patients with monochorionic pregnancy and its useless administration in the dichorionic pregnancies.

Резюме

До настоящего времени проведены много исследований по поводу роли прогестерона в профилактике преждевременных родов, однако до сих пор данный вопрос недостаточно изучен. В статье изложены современные данные о механизме действия прогестерона, методики применения и оптимальных дозах, а также об оправданности в лечении преждевременных родов беременных группы риска. Особое внимание уделено спорному использованию прогестерона при многоплодной беременности. Ни в одной научной работе, о применении прогестерона при многоплодной беременности, не учитывались типы плацентации. Исходя из этого, нашей целью стало исследование обоснованности введения прогестерона при многоплодной беременности в зависимости от этого критерия. Исследование проводилось в течение одного года (2011), под наблюдением находились 60 беременных. Наши наблюдения подтверждают оправданность назначения прогестерона при монохориальной многоплодной беременности и отсутствие эффекта при бихориальной.

UTILIZAREA METOTREXATULUI ÎN TRATAMENTUL SARCINII EXTRAUTERINE (revista literaturii)

Gheorghe Paladi, acad., prof. univ.,
Ludmila Fonariuc, medic-rezident,
Aliona Bogdan, medic-rezident,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Epidemiologie

În ultimii 30 de ani, frecvența sarcinii ectopice a crescut în majoritatea țărilor lumii, de la 0,5% la 1-2% din numărul total de sarcini, și are tendință ulterioară de creștere [8,9,10]. Astfel, în Marea Britanie și Franța se înregistrează o creștere de 2 ori (15 cazuri la 1000 nașteri), în SUA – de 5 ori (19.7 cazuri la 1000 nasteri) [1,5]. În țările Europei Centrale, se atin-

ge cifra de 11- 19 sarcini extrauterine la 1000 nașteri [3,4].

În Republica Moldova se observă aceeași tendință. Din datele unui studiu efectuat de noi, rata natalității către anul 2009, comparativ cu anul 1975, s-a micșorat de 2 ori (de la 75086 nașteri la 40264). În același timp, se observă o creștere a incidenței sarcinii extrauterine de la 0.99 la 1000 nașteri în 1975 la 24,7 între anii și 1990-1999 (O. Cernetchi, 2000) și 28,1 între anii 2000 și 2009. Această creștere este condiționată, în primul rând de răspândirea bolilor cu transmitere sexuală, menținerea la nivel înalt a ratei avortului artificial, aplicarea pe larg a tehnologiilor de reproducere umana asistată [5, 10].

Odată cu implementarea noilor tehnologii de diagnostic și tratament, în special a USG endovaginale și endoscopiei, se observă o scădere a numărului complicațiilor și deceselor provocate de această patologie. În SUA letalitatea din cauza sarcinii ectopice în ultimii 20 de ani a scăzut cu 90%, raportate la 1000 nașteri [1,14]. În Republica Moldova, comparând perioadele 1975-1990 și 1991-2009, am remarcat o scădere de 2,5 ori a deceselor materne (1,5 decese la 1000 nașteri în 1975-1990 și 0,6 decese în anii 1991-2009, raportate la numărul total de nașteri).

Manifestările clinice

Simptomele durerii abdominale sau pelviene și sângerarea vaginală în primul trimestru al sarcinii sunt cele mai comune acuze care sugerează o sarcină extrauterină. Locurile multiple de implantare a sarcinilor ectopice suplimentează complexitatea tablourilor clinice. Aceste simptome pot fi neregulate și variabile, iar în unele cazuri absente [15]. La examenul clinic, hipotensiunea și tahicardia, cu creșterea sensibilității și excitabilității, alertează clinicianul pentru a suspecta o ruptură a trompei, cu necesitatea imediată a intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, majoritatea pacientelor se prezintă la examinare cu simptome mai puțin severe și semne mai subtile. Pentru aceste paciente diagnosticul timpuriu este imperativ [15,17.19]. Dacă sarcina extrauterină este diagnosticată devreme, la o stare clinic stabilă, pacienta este un candidat ideal pentru un tratament chirurgical sau medicamentos, care ar putea păstra organele reproductive.

Astăzi, odată cu implementarea USG și a laparoscopiei pentru diagnostic și tratament, managementul minim invaziv a devenit preferențial. Pentru gestații mai mari de 5 ½ săptămâni, un examen ultrasonor transvaginal trebuie să identifice o sarcină extrauterină cu precizia apropiată de 100% [15,22]. Secvențial, structurile componente ale produsului de concepție devin vizibile prin ultrasonografie transvaginală, incluzând un sac gestional („sac dublu decidual” la 4 ½-5 săptămâni după ultima menstruație) sacul ges-

tional (la 5 săptămâni) și polul fetal cu activitatea cardiacă ulterioară (5 ½ -6 săptămâni). Un pseudosac reprezintă o colecție de lichid în afara cavității endometriale care apare din cauza sângerării din endometru decidualizat când este prezentă o sarcină extrauterină.

Rolul hCG în diagnosticul sarcinii ectopice

În literatura din ultimii ani au apărut numeroase publicații ce relevă specificitatea și sensibilitatea markerului serologic hCG în confirmarea diagnosticului în cazul suspjecției unei sarcini extrauterine [14,18,20,23].

Gonadotropina corionică umană, sau hCG așa cum mai este cunoscută, reprezintă un hormon produs în primul trimestru de sarcină la nivelul placentei [23]. În consecință această analiză are menirea de a depista prezența, în sânge sau în urină, a acestui hormon, astfel încât sarcina să poată fi confirmată sau exclusă. Nivelurile de hormon hCG pot fi detectate cu ajutorul testului de sânge la 11 zile după concepție și cu ajutorul testului de urină la 12-14 zile după concepție. În general, nivelul de hormon hCG se dublează la fiecare 48 de ore [25]. Se va atinge un nivel maxim de la a 8-a până la a 11-a săptămână de sarcină, apoi acesta va coborî pe măsură ce sarcina se va dezvolta. În aproape 85% din sarcinile care decurg normal, nivelul de hormon hCG se dublează la fiecare 48 - 72 de ore. În cazul sarcinii extrauterine, această dublare nu este semnalată.

Tabelul 1

Nivelurile hCG în funcție de termenul de gestație

Timpul de la ultima menstruație	mIU/ml hCG
3 săptămâni	50
4 săptămâni	426
5 săptămâni	7,340
6 săptămâni	56,500
7 - 8 săptămâni	229,000
9 - 12 săptămâni	288,000
13 - 16 săptămâni	254,000
17 - 24 săptămâni	165,400
25 - 40 săptămâni	117,000

Suspectând o sarcină extrauterină, pentru confirmarea sau excluderea ei este decisiv conceptul de „nivel de excludere discriminatorie” a β -hCG [26]. Această excludere este definită drept nivel al β -hCG la care o sarcină intrauterină normală poate fi vizualizată la USG cu sensibilitatea apropiată de 100%. Deși conceptul a fost inițial stabilit utilizând USG abdominală, este acum pe larg acceptat că, mai sus de nivelul

de excludere de 1500-2500 UI/L, folosind ultrasonografia transvaginală, o sarcină normală intrauterină trebuie totdeauna să fie vizualizată. Absența acestuia implică o gestație anormală.

În cazul în care nivelul inițial al hCG este mai jos decât nivelul discriminatoriu și USG transvaginală nu poate identifica definitiv dacă gestația este intrauterină sau extrauterină, sunt necesare aprecieri în dinamică ale nivelurilor hCG pentru a confirma sarcina. Creșterea minimală pentru o sarcină potențial viabilă la femeile care prezintă simptome de durere și/sau sângerare vaginală este de 53% timp de 48 de ore [25,27]. Când nivelurile hCG au crescut mai sus de zona discriminatorie, trebuie de utilizat USG pentru a atesta prezența sau absența unei sarcini uterine [24].

Nivelurile de declin ale hCG sugerează sarcină regresivă. Evaluările în dinamică ale hCG pot fi utilizate pentru confirmarea regresiei spontane. După un avort spontan complet, nivelurile hCG scad cu cel puțin 21-35% fiecare 48 de ore, în raport cu valoarea inițială. Deși o scădere a hCG la această rată sau mai mult, nu exclude complet posibilitatea de rezolvare spontană a sarcinii ectopice sau perforația trompei [27].

Absența sacului gestațional în cavitatea uterină la examenul USG, în prezența unui nivel al hCG mai sus de nivelul discriminatoriu, sau o valoare anormală de creștere sau scădere a hCG sugerează prezența unei sarcini ectopice sau a unui avort spontan, însă aceste 2 nozologii nu pot fi diferențiate exact [23,24,27]. Chiuretajul cavității uterine și evacuarea conținutului uterin pot fi de ajutor pentru a diferenția o sarcină intrauterină anomală de una ectopică. În aceste cazuri, dacă nivelurile hCG continuă să crească după chiuretaj, diagnosticul de sarcină extrauterină este confirmat [28, 34].

Metotrexatul în tratamentul sarcinii extrauterine

Astăzi laparotomia este rezervată pentru cazurile cu sângerare peritoneală extensivă, când șocul hipovolemico trebuie prevenit. În astfel de cazuri, laparotomia permite accesul prompt la structurile pelvine și identificarea sarcinii ectopice. Alte situații în care intervenția chirurgicală deschisă este de preferință sunt aderențele pelvine extinse, în care vizualizarea adecvată a sarcinii ectopice este imposibilă, sau sarcinile ectopice extratubale intraabdominale, care riscă să afecteze alte structuri pelvine.

Laparoscopia este standardul de aur în diagnosticul sarcinii ectopice, mai ales în cazurile mai dificile. În general, trompele uterine sunt ușor vizualizate, evi-

dențiindu-se o tumefacție violacee, alungită în sensul trompei, cu scurgeri de sânge brun prin pavilion și prezența de sânge negricios în cantitate uneori foarte mică, doar de câțiva mililitri în fundul de sac Douglas. Aderențele pelviene și leziunile anterioare ale trompei pot compromite vizualizarea, cu toate acestea rezultatele fals negative sunt o excepție, reprezentând doar 0,01% din cazuri. Rezultatele fals pozitive (1,6% din cazuri) apar atunci când dilatația tubei sau modificările de culoare sunt interpretate greșit drept sarcină ectopică.

Laparoscopia de diagnosticare prezintă o serie de avantaje esențiale:

- evită o laparotomie inutilă în 60% din cazuri – crește numărul de sarcini extrauterine în evoluție, diagnosticate în stadii incipiente de dezvoltare; este o metodă sigură de diagnostic, miniinvazivă;

- este o metodă de diagnostic și tratament prin înlăturarea masei ectopice sau aplicarea chimioterapiei prin injecție directă în sacul gestațional a preparatelor medicamentoase;

- scurtează perioada de spitalizare anterioară intervenției, precum și pe cea postoperatorie.

Laparoscopia de diagnostic permite certificarea prezenței sarcinii ectopice, aprecierea localizării și dimensiunilor ei, prezenței complicațiilor (ruptură, avort tubar, hematocel peritubar sau al Douglas-ului, inundație peritoneală, sindrom aderențial). Laparoscopia exploratoare permit, de asemenea, evaluarea situației anatomice locale și stabilirea deciziei terapeutice, în sensul efectuării unui procedeu chirurgical conservator sau radical, eventual luarea deciziei de conversie în laparotomie.

Cu regret, tehnica laparoscopică nu este încă pe deplin implementată în instituțiile sanitare din Republica Moldova, în secțiile de ginecologie din municipiul Chișinău rata intervențiilor laparoscopice fiind de 54,5% pe parcursul anilor 2000-2009 (Paladi Gh., Cernetchi O., 2010).

Medicina contemporană este axată pe păstrarea funcției reproductive și introducerea în practica medicală a metodelor minim invazive de tratament, ceea ce a dus la căutarea unor metode conservative în tratamentul sarcinii extrauterine [48]. Tratamentul medicamentos cu metotrexat (MTX) a devenit sigur și eficient în rezolvarea sarcinii ectopice, fără risc asociat intervenției chirurgicale. A fost utilizat pentru prima dată în 1982. În multe centre și în rândurile multor clinicieni această metodă de tratament a devenit una electivă. Scopul managementului medical MTX este de a distruge selectiv citotrofoblastul, celulele cu diviziuni rapide la locul implantării în trompa Fallope. Corpul va resorbi spontan produsul de concepție rămas și cheagul de sânge care alcătuiesc sar-

cina ectopică. Este important pentru clinicienii care utilizează acest agent chimioterapeutic să cunoască bine mecanismele lui de acțiune, regimul de dozare și efectele adverse.

MTX aparține clasei antagoniștilor acidului folic [49,50]. Folosit inițial pentru tratamentul leucemiei, acesta a căpătat o utilizare largă în ginecologie pentru tratamentul coriocarcinomului. MTX inactivează enzima dehidrofolat-reductaza DHFR, ceea ce duce la depleția cofactorilor necesari pentru sinteza AND și ARN. Leucovorina, un acid folinic, a fost utilizată drept medicație care permite utilizarea dozelor mari de MTX, prevenind efectele adverse nedorite. Leucovorina intră în celulă prin-un sistem de transport și nu cere reducerea de către DHFR pentru conversie în cofactori folați activi, prevenind unele efecte adverse ale MTX.

MTX poate fi administrat oral, i/m, intratecal sau prin infuzie continuă. Pentru tratamentul sarcinii ectopice este preferată injecția i/m, deși au fost raportate succese în administrarea orală. El poate fi utilizat drept tratament primar, în terapia sarcinii ectopice persistente după salpingostomie, profilaxia persistenței produselor de concepție după intervențiile chirurgicale conservative și în cazul sarcinilor ectopice cu localizare neobișnuită. Dacă sunt utilizate doze mari de MTX, în regim multidozat, leucovorinul trebuie utilizat pentru a salva celulele normale și a preveni toxicitatea celulară. Două regimuri – cele mai comune – implicate în tratamentul sarcinii ectopice sunt protocolul multidozat și administrarea unei singure doze.

Un candidat ideal pentru managementul medicamentos cu MTX trebuie să întrunească următoarele criterii: hemodinamic stabil, lipsa durerii severe sau persistente, complianță în tratament până când sarcina va fi rezolvată, funcția renală și cea hepatică neafectate.

Contraindicații pentru tratamentul cu MTX:

- *absolute*: sarcina uterină, evidența imunodeficienței, anemie moderată sau severă, leucopenie sau trombocitopenie, sensibilitate la MTX, patologie pulmonară activă, ulcer peptic activ, disfuncție hepatică gravă, disfuncție renală gravă, alăptarea;

- *relative*: activitatea cardiacă a embrionului, detectată la ultrasonografia transvaginală, concentrație înaltă inițială a hCG (mai mare de 5000 mUI/mL), sacul embrionar mai mare de 4 cm la USG transvaginală, refuzul de a accepta hemotransfuzia, incapacitatea de a urma indicațiile ulterioare.

Înainte de a începe terapia cu MTX, femeile trebuie investigate cu calculul complet al formulei sanguine, teste hepatice complete, creatinina serică, grupa de sânge și Rh-factorul. Femeile care au suportat în

antecedente o patologie pulmonară trebuie să facă o radiografie pulmonară din cauza riscului pneumoniei interstițiale la pacienții cu patologie pulmonară latentă.

Astăzi există 2 scheme de tratament cu MTX: *doza unică* și *doză multiplă*. Protocolul *doză multiplă* este un regim adoptat din experiența inițială a tratamentului cu MTX a bolii trofoblastice și a fost primul utilizat în terapia sarcinii ectopice. Protocolul cu doza multiplă alternează tratamentul cu MTX cu terapia cu leucovorin. MTX este continuat până când concentrația hCG scade cu 15% de la concentrația maximă. Aproximativ 50% din pacienții astfel tratați nu vor necesita un regim întreg de 8 zile. Termenul *doză unică* actual nu este definitiv. Concomitent cu injecția planată aceasta descrie doze suplimentare de MTX, când răspunsul nu este adecvat.

Tabelul 2

Protocolul internațional al utilizării metotrexatului – doză multiplă

Ziua tratamentului	Evaluări de laborator	Intervenții
Pretratament	hCG, hemoleucograma desfășurată, probe hepatice, creatinina, grupa de sânge și Rh factorul	Excluderea avortului spontan Rh-ograma, dacă Rh e negativ
1.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m
2.		LEU 0.1 mg/kg i/m
3.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m dacă este un declin <15% în zilele 1-3 Dacă >15% opriți tratamentul și inițiați evaluarea
4.		LEU 0.1 mg/kg i/m
5.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m dacă este un declin <15 % în zilele 3-5 Dacă >15% opriți tratamentul și inițiați evaluarea
6.		LEU 0.1 mg/kg i/m
7.	hCG	MTX 1.0 mg/kg i/m dacă este un declin <15% în zilele 5-7 Dacă >15% opriți tratamentul și inițiați evaluarea
8.		LEU 0.1 mg/kg i/m

Notă: Evaluarea la fiecare 7 zile (până când hCG <5 mUI/mL). Aprecieri screeningul de laborator – trebuie efectuat peste o săptămână după ultima doză de MTX.

Tabelul 3

Protocolul folosirii metotrexatului – doză unică

Ziua tratamentului	Evaluări de laborator	Intervenții
Pretratament	hCG, hemoleucograma desfășurată, probe hepatice, creatinina, grupa de sânge și Rh factorul	Excluderea avortului spontan Rh-ograma, dacă Rh e negativ
1.	hCG	MTX 50 mg/m ² i/m
4.	hCG	
3.	hCG	MTX 50 mg/m ² i/m dacă este un declin <15% în zilele 4-7

În ambele protocoale de tratament, odată ce nivelurile au întrunit criteriile pentru declinul inițial, nivelul hCG este apreciat la interval de o săptămână, pentru a ne asigura că concentrațiile scad și devin nedetectabile. Rezolvarea completă a sarcinii ectopice de obicei durează între 2 și 3 săptămâni, dar poate dura și 6-8 săptămâni, când nivelul hCG înainte de tratament este mai înalt de 5000 mIU/mL. În cazurile în care nivelurile hCG, care inițial scădeau, încep a crește, este stabilit diagnosticul de sarcină ectopică persistentă.

Atunci când criteriile descrise anterior sunt îndeplinite, tratamentul cu metotrexat are o rată de succes comparabilă cu cea obținută prin chirurgia conservativă. Numeroase studii au demonstrat eficacitatea ambelor protocoale cu MTX. O revistă a literaturii a conchis că tratamentul cu MTX a avut succes la 78-96% din pacienți. Histerosalpingografia după tratament a documentat integritatea trompei în 78% cazuri, 65% pacienți au avut sarcini ulterioare, incidența recurenței sarcinii ectopice a fost relativ joasă, constituind 13%.

Cu părere de rău, astăzi nu există studii randomizate care ar compara direct cele 2 protocoale de tratament cu MTX. Într-o metaanaliză efectată de Stovall (1998), incluzând date din 26 de articole și 1327 cazuri, rata de succes a tratamentului cu MTX a fost de 89%. Rata de succes a regimului cu doza multiplă a fost 92,7%, fiind statistic mai semnificativă decât cea obținută cu regimul de doză unică – 88,1%. După controlul valorilor inițiale ale hCG și prezența activității cardiace a embrionului, rata de eșec a terapiei cu doză unică a fost mai înaltă decât cea cu doză multiplă.

Buster J.E. (1995), Stovall (1993), Lipscomb (1998) recomandă un protocol combinat, implicând două doze egale de MTX (50 mg/m²) administrate în zilele 1 și 4 fără leucovorin și continuând cu proto-

colul cu doză unică, ce poate oferi un echilibru optimal între conveniență și eficacitate. Protocolul de asemenea permite mai mult de 2 doze de MTX când valorile hCG nu scad cu 15% în zilele 4 și 7.

Cei mai pe larg utilizați predictorii ai succesului în tratamentul cu MTX sunt nivelul b-hCG seric, nivelul progesteronului, mărimea și volumul masei gestaționale, prezența sau absența activității cardiace și prezența sau absența sângelui în cavitatea peritoneală. Dintre acestea, nivelurile b-hCG sunt cele mai predictive. Tawfiq și coaut. (2004) au apreciat că eșecul tratamentului s-a stabilit în 65% din cazuri când nivelul hCG a fost mai mare de 4 000 IU/L, comparativ cu 7.5% când nivelul a fost mai jos de 4 000 IU/L. Potter și coaut. (2005) au apreciat că nivelul mediu al b-hCG înainte de tratament a fost mai jos la femeile la care tratamentul s-a soldat cu succes, comparativ cu cele la care terapia a eșuat (793 vs 3 802 mIU/mL). Elito și coaut. (2006) au atestat un succes mai mare la niveluri mai mici de b-hCG (în special >1500 mIU/mL). O revistă a literaturii ce a inclus 350 femei tratate cu doză unică de MTX (51) pentru sarcina ectopică a evidențiat faptul că unicul factor care a determinat rata de eșec a fost nivelul seric de b-hCG înainte de tratament, mai ridicat de 5 000 mIU/mL. Cu toate acestea, nu există un nivel absolut la care managementul medicamentos este contraindicat. În prezent noi utilizăm protocolul multi-doză sau noul protocol 2 doze pentru tratamentul femeilor cu nivelul hCG mai sus de 1 000 mIU/mL.

Eșecul în administrarea MTX poate avea loc în următoarele cazuri: activitatea cardiacă fetală, dimensiunile și volumul masei gestante > 4 cm, concentrația inițială înaltă (> 5 000 mIU/ml), prezența sângelui în spațiul peritoneal, creșterea rapidă a nivelului hCG (> 50%/48 ore) înainte de MTX, continuarea creșterii rapide a concentrației hCG în timpul tratamentului cu MTX [48].

MTX este considerat a fi sigur și eficient pentru o sarcină ectopică în evoluție. Cele mai des întâlnite reacții adverse: creșterea nivelului hCG la inițierea terapiei, sângerare vaginală, dureri abdominale, disconfort gastric, grețuri, vomă, stomatită, neutropenie severă (rar), alopecie severă (rar), pneumonie (rar) [47, 32].

Unii pacienți dezvoltă un sindrom algic în zilele 3 și 7 după inițierea tratamentului, dar acesta dispare peste 4-12 ore.

Semnele care sugerează eșecul tratamentului sau posibila perforație a trompei sunt: instabilitatea hemodinamică, creșterea intensității durerii abdominale, indiferent de nivelul hCG, creșterea rapidă a nivelului hCG (>53% timp de 2 zile) după 4 doze în regimul cu doză multiplă sau după 2 doze în regimul cu doză

unică. Semnele de eșec al tratamentului sau suspjecția ruperii servesc drept indicații pentru a suspenda tratamentul medicamentos și a continua tratamentul chirurgical.

Examinările ultrasonografice repetate după tratamentul cu MTX sunt inutile, deoarece nu pot demonstra sau prezice eșecul tratamentului, în cazul în care nu sunt semne evidente de perforare a trompei.

Funcția reproductivă după tratamentul cu metotrexat

Deoarece sarcina ectopică este în mare parte un rezultat al patologiei tubare, este un risc substanțial de recurență, atât în trompa operată anterior, cât și în trompa contralaterală. Astfel femeile care au suportat salpingectomie, au potențial un risc crescut de dezvoltare a sarcinii ectopice în trompa restantă. Riscul recurenței sarcinii ectopice după tratamentul cu MTX este similar celor de după salpingostomie și constituie aproximativ 10% [48]. Butts și coaut. (2002) au arătat că riscul sarcinii ectopice recurente a crescut odată cu anamnestical unei intervenții chirurgicale anterioare, unei nașteri per vias naturalis și anamnestical unui avort spontan, dar nu a semnalizat o creștere odată cu anamnestical gonoreii, chlamidiei, bolii inflamatoare pelvine, cezarienei și avortului medical [36].

Permeabilitatea tubară după tratamentul cu MTX este cel mai bine stabilită prin histerosalpingografie (HSG). Aceasta a fost comparată cu permeabilitatea după operațiile conservative. Stovall (2005) a sumat rezultatele studiilor la o cohortă de 100 de paciente, care au fost tratate cu metotrexat. Cu toate că nu cunoaștem ratele permeabilității tubare înainte de tratament, 58 de femei au primit MTX în doze multiple pentru sarcina ectopică, au efectuat HSG, și din acestea 84,5% au avut trompele permeabile și 89,7% au avut cel puțin o trompă permeabilă după terapie cu doză unică de MTX; 62 de paciente au efectuat HSG cu 82,3% arătând permeabilitate tubară ipsilaterală. Hagenus și coaut. (2003) au indicat că permeabilitatea trompei ipsilaterale a fost egală în grupurile pacienților tratați cu MTX și salpingostomie. Cu toate acestea, autorii au găsit date medii ale permeabilității mult mai mici – 62% în grupul cu MTX și 66% în grupul cu salpingostomie –, comparativ cu raporturile anterioare.

Consecințele asupra sănătății reproductive după sarcina ectopică tratată anterior par a fi aceleași, indiferent dacă metoda de tratament a fost utilizarea MTX sau chirurgia conservativă. Ratele sarcinii intrauterine par a fi comparabile în ambele grupuri cu, posibil, un risc puțin mai mic al sarcinii ectopice recurente în grupul tratat medicamentos.

Femeile care au avut o sarcină ectopică precedentă trebuie monitorizate strict în timpul sarcinilor

ulterioare, pentru a ne asigura referitor la locul corect de implantare. Deși, chiar în populațiile de femei cu risc crescut de sarcina ectopică, screeningul lor cu USG transvaginal și efectuarea testării B-HCG când ele sunt clinic asimptomatice nu par să aibă beneficiu înalt în scăderea morbidității.

Rezultatele folosirii metotrexatului în tratamentul sarcinii extrauterine, reflectate în publicațiile din literatura contemporană de specialitate, demonstrează eficacitatea preparatului în păstrarea funcției de procreare.

Bibliografie

- Centers for Disease Control and Prevention. *Current trends ectopic pregnancy-United States, 1990-1992*. Morb. Mortal. Wkly. Rep., 1995;44:46-48.
- Barnhart K., Esposito M., Coutifaris C., *An update on the medical treatment of ectopic pregnancy*. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 2000;27:653-667.
- Fylstra D.L., *Tubal pregnancy: a review of current diagnosis and treatment*. Obstet. Gynecol. Surv., 1998;53:320-328.
- Pisarska M.D., Carson S.A., Buster J.E., *Ectopic pregnancy*. Lancet, 1998; 351:1115-1120.
- Washington A.E., Katz P., *Ectopic pregnancy in the United States: economic consequences and payment source trends*. Obstet. Gynecol. 1993;81:287-292.
- Yao M., Tulandi T., *Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy*. Fertil. Steril, 1997;67: 421-433.
- Maymon R., Shulman A., *Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy*. Hum. Reprod. Update, 1996; 2:541-551.
- Ankum W.M., Mol B.W., van der Veen F., Bossuyt P.M. *Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis*. Fertil. Steril, 1996;65:1093-1099.
- Rossing M.A., Daling J.R., Voigt L.F., Stergachis A.S., Weiss N.S., *Current use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy*. Epidemiology 1993;4:252-258.
- Mol B.W., Hajenius P.J., Ankum W.M., Bossuyt P.M., van der Veen F. *Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women at increased risk*. Obstet. Gynecol. 1997;89:704-707.
- Mol B.W., van der Vee F., Bossuyt P.M., *Symptom-free women at increased risk of ectopic pregnancy: should we screen?* Acta Obstet. Gynecol. Scand, 2002;81:661-672.
- Gracia C.R., Barnhart K.T., *Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies*. Obstet. Gynecol. 200; 97:464-470.
- Ahmed A.A., Tom B.D., Calabrese P., *Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac*. Fertil. Steril, 2004;81:1125-1128.
- Barnhart K., Mennuti M.T., Benjamin I., Jacobson S., Goodman. D., Coutifaris C., *Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting*. Obstet, Gynecol, 1994; 84: 1010-1015.
- Barnhart K.T., Katz I., Hummel A., Gracia C.R., *Presumed diagnosis of ectopic pregnancy*. Obstet. Gynecol, 2002; 100: 505-510.
- Barnhart K.T., Sammel M.D., Rinaudo P.F., Zhou L., Hummel A.C., Guo W., *Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy; hCG curves redefined*. Obstet. Gynecol , 2004;104:50-55.
- Pittaway D.E., Went A.C., *Evaluation of early pregnancy by serial chorionic gonadotropin determinations: a comparison of methods by receiver operator characteristic curve analysis*. Fertil. Steril, 1985; 43:529-533.
- Fritz M., Guo S., *Doubling time of human chorionic gonadotropin (hCG) in early normal pregnancy: relationship to hCG concentration and gestational age*. Fertil. Steril, 1987; 47:584-589.
- Kadar N., Freedman M., Zacher M., *Further observation on the doubling time of hCG in early asymptomatic pregnancies*. Fertil. Steril. 1990;54:783-787.
- Barnhart K.T., Sammel M.D., Chung K., Zhou L., Hummel A.C., Guo W., *Decline of serum hCG and spontaneous complete abortion: defining the normal curve*. Obstet. Gynecol. 2004; 104:975-981.
- Stovall T.G., Kellerman A.L., Ling F.W., Buster J.E., *Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy*. Ann. Emerg. Med., 1990; 19:1098-1103.
- Stovall T.G., Ling F.W., Andersen R.N., Buster J.E., *Improved sensitivity and specificity of a single measurement of serum progesterone over serial quantitative beta-human chorionic gonadotrophin in screening for ectopic pregnancy*. Hum. Reprod., 1992; 7:723-725.
- Stovall T.G., Ling F.W., Carson S.A., Buster J.E., *Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy*. Fertil. Steril., 1992; 57:456-458.
- Condous G., Lu C., Van Huffel S.V., Timmerman D., Bourne T., *Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location*. In. J. Gynaecol. Obstet., 2004;86:351-357.
- Daniel Y., Geva E., Lerner-Geva L., Eshed-Englender T., Gamzu R., Lessing J.B. et al., *Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with ectopic pregnancy: is this a novel marker?* Fertil. Steril., 1999; 72:1013-1017.
- Fasouliotis S.J., Spandorfer S.D., Witkin S.S., Liu H-C, Roberts J.E., Rosenwaks Z., *Maternal serum vascular endothelial growth factor levels in early ectopic and intrauterine pregnancies after in vitro fertilization treatment*. Fertil. Steril. 2004;82: 309-313.
- Mueller M.D., Raio L., Spoerri S., Ghezzi F., Dreher E., Bers-inger N.A., *Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy*. Fertil. Steril, 2004; 81:1106-1111.
- Barnhart K.T., Gosman G., Ashby R., Sammel M., *The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens*. Obstet. Gynecol. 2003;101:778-784.
- Lipscomb G.H., Stovall T.G., Ling F.W., *Non-surgical treatment of ectopic pregnancy*. N. Engl. J. Med., 2000;343:1325-1329.
- Stika C.S., Anderson L., Frederiksen M.C., Sin-

gle-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;174:1840-1848.

31. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Medical management of tubal pregnancy*. ACOG Practice Bulletin 3. Washington, DC: ACOG; 1998.

32. Tawfiq A., Agameya A.F., Claman P., *Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate*. *Fertil. Steril.*, 2000; 74:877-880.

33. Potter M.B., Lepine L.A., Jamieson D.J., *Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1192-1194.

34. Stovall T.G., Ling F.W., Buster J.E., *Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162:1620-1624.

35. Stovall T.G., *Medical management should be routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy*. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995;38:346-352.

36. Butts S., Sammel M., Hummel A., Chittams J., Barnhart K., *Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study*. *Fertil. Steril.* 2003; 80:1340-1344.

37. Vitoratos N., Gregoriou O., Papadias C., Konidaris S., Kalo-girou D., Kalampokis D. et al., *Clinical value of creatinine kinase in the diagnosis of ectopic pregnancy*. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1998; 46:80-83.

38. Mol B.W., van der Veen F., Bossuyt P.M., *Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy*. *Hum. Reprod.* 1999; 14:2855-2862.

39. Condous G., Okaro E., Khalid A., Timmerman D., Lu C., Zhou Y. et al., *The use of a new logistic regression model for predicting outcome of pregnancies of unknown location*. *Hum Reprod* 2004;19:1900-10.

40. Buster J.E., Carso S.A., *Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment*. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1995;7: 168-176.

41. Lipscomb G. H., Meyer N. L., Flynn D.E., Peterson M., Lin F.W., *Oral methotrexate for treatment of ectopic pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1192-5.

42. Stovall T.G., Ling F.W., Buster J.E., *Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy*. *Fertil. Steril.* 1989; 51:435- 438.

43. Stovall T.G., Ling F.W., *Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 168:1759-1765.

44. Lipscomb G.H., Bran D., McCord M.L., Portera J.C., Lin F.W., *An hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 178:1354-1358.

45. Stovall T.G., Ling F.W., Gray L.A., Carson S.A., Buster J.E., *Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases*. *Obstet. Gynecol.* 1991;77:749-753.

46. Tulandi T., Hemmings R., Khalifa F., *Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human chorionic gonadotropin concentrations*. *Fertil. Steril.* 1991; 56:786-787.

47. Montgomery Irvine L., Padwick M.L., *Serial serum HCG measurements in a patient with an ectopic pregnancy: a case for caution*.

48. Cernețchi O., *Sarcina extrauterină Aspecte contemporane a diagnosticului, tratamentului și reabilitării pacientelor cu sarcină tubară*. Sarcina extrauterină 2002.

49. Paladi Gh., Cernețchi O., Tautu L., Fonariuc L., *Sarcina extrauterină (aspecte clinico-epidemiologice)*.

Rezumat

Articolul dat ne prezintă o revistă a literaturii contemporane privind folosirea metotrexatului în tratamentul sarcinii extrauterine pe plan internațional. Sunt prezentate atât rezultatele imediate, cât și cele la distanță după utilizarea citostaticului dat, obținute de mai multe clinici de ginecologie. Este prezentată o caracteristică farmacodinamică amplă a acestui preparat (indicațiile și contraindicațiile administrării lui în tratamentul sarcinii extrauterine, complicațiile ce pot surveni în urma utilizării lui). Sunt arătate avantajele acestui preparat, care într-un șir de cazuri poate păstra funcția reproductivă. Sunt recomandate schemele internaționale de utilizare a metotrexatului, precum și un algoritm de conduită a pacientelor cu tablou clinic suspect pentru o sarcină extrauterină, algoritm bazat pe recomandările efectuate de mai multe centre.

Summary

The given article brings a modern literature review regarding the use of Metotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Here are shown the immediate and late results after the use of the given cytostatic drug, obtained by more clinics of gynecology. The authors offer us an extensive pharmacodynamic feature of the drug (the directions and the contraindications of it in the ectopic pregnancy treatment, the complications that can occur after its use). International regimens of the use of Metotrexate are recommended, as well as an algorithm of behavior in the case of a patient that presents with a suspected ectopic pregnancy, based on the recommendations of several medical centers.

Резюме

Данная статья представляет собой современный обзор литературы в отношении использования метотрексата в лечении внематочной беременности. Здесь показаны непосредственные и отдаленные результаты после использования данного цитостатика, которые были получены во многих клиниках гинекологии. Авторы предлагают обширную характеристику фармакодинамических особенностей препарата, указания и противопоказания его использования в лечении внематочной беременности, осложнения, которые могут возникнуть после его использования. Показаны преимущества этого препарата, назначение которого в ряде случаев может сохранить репродуктивную функцию. Приведены международные дозы схемы использования метотрексата, а также алгоритм поведения в случае пациента с клинической картиной с подозрением на внематочную беременность, основанные на рекомендациях приведенных несколькими медицинскими центрами.