

## مقایسه اثر درمانی تجویز متوترکسات تک دوز با دو دوز در درمان حاملگی خارج رحمی

دکتر سربیه گل محمدلو<sup>۱\*</sup>، دکتر معصومه حاجی شفیعی<sup>۲</sup>، دکتر زهرا یکتا<sup>۳</sup>، دکتر زهرا حسن خانی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: 91/03/28 تاریخ پذیرش: 91/05/25

## چکیده

**پیش زمینه و هدف:** حاملگی خارج رحمی در حال حاضر شایع‌ترین علت مرگ ناشی از بارداری در سه ماه اول حاملگی است. متوترکسات درمان طبی قابل قبول در مواردی که پارگی لوله رحمی وجود ندارد بوده و موجب کاهش درمان جراحی شده است. علی‌رغم مطالعات متعدد، بهترین برنامه تجویز دارو مورد بحث است. در این بررسی، دو روش درمانی تجویز تک دوز و دو دوز با هم مقایسه شدند.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک صد زن باردار واجد شرایط که توسط معاینه کلینیکی و سونوگرافی واژینال حاملگی خارج رحمی تشخیص داده شدند. در دو گروه (تک و دو دوز) وارد مطالعه شدند. تمام موارد 50 mg/m<sup>2</sup> روز صفر و فقط گروه دو دوز همان دوز متوترکسات را روز ۴ دریافت کردند. تمامی زنان دوزهای مشابه دیگری در روزهای ۷، ۱۱ و ۱۴ در صورت عدم کاهش بیش از ۱۵ درصد سطح سرمی  $\beta$ hCG دریافت کردند. نتایج به دست آمده از دو گروه از نظر کاهش سطح سرمی  $\beta$ hCG، پاسخ درمانی و عوارض دارویی مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** گروه تک دوز در ۸۸ درصد (۴۴ نفر) موفقیت درمانی داشتند در صورتی که در گروه دو دوز ۹۲ درصد (۴۶ نفر) پاسخ درمانی مشاهده شد. پارگی لوله در گروه دو دوز با ۲ درصد (۱ نفر) که در مقایسه با گروه تک دوز که ۱۲ درصد (۶ نفر) است، کمتر بود. عوارض دارویی آزمایشگاهی و کلینیکی در دو گروه معنی‌دار نبودند.

**بحث و نتیجه گیری:** روش درمانی تجویز دو دوز متوترکسات در هفته اول در درمان حاملگی خارج رحمی بدون پارگی لوله مؤثرتر از روش تک دوز است. بعلاوه درمان دارویی تک دوز با پارگی لوله رحمی بیشتری همراه است.

**کل واژه‌ها:** متوترکسات، حاملگی خارج رحمی، درمان دارویی، حاملگی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی و پایان نامه رزیدنتی خانم دکتر زهرا حسن‌خانی در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (مرکز تحقیقات بهداشت باروری) است.

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره چهارم، ص ۴۲۱-۴۱۷، مهر و آبان ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: بیمارستان مطهری ارومیه، تلفن ۹۸۴۴۱۲۲۲۴۷۷۷+

Email: sgolmohammadlou@yahoo.com

## مقدمه

دارویی از جمله متوترکسات مورد استفاده قرار گرفت (۴،۳). استفاده از متوترکسات اولین بار در سال ۱۹۸۲ گزارش شده است (۵). متوترکسات از گروه داروهای آنتی‌متابولیک است که عوارض زیادی دارند. اوایل روش‌های درمانی که دوزهای متعدد متوترکسات به کار می‌بردند، متداول بود. بعداً روش تک دوزی که در دانشگاه تنسی در منفیس ابداع شده بود، مرسوم شد. اخیراً روش دیگری با نام دو دوز مورد توجه قرار گرفته است.

حاملگی خارج رحمی یا نابجا<sup>۵</sup> به لانه‌گزینی تخمک لقاح یافته در محلی غیر از رحم، اطلاق می‌شود. شایع‌ترین محل استقرار لوله فالوپ می‌باشد (۱). حاملگی خارج رحمی شایع‌ترین علت مرگ ناشی از بارداری در سه ماه اول حاملگی می‌باشد (۱،۲). تا اواسط سال ۱۹۸۰ میلادی، جراحی روش انحصاری درمان بیماری به حساب می‌آمد. بعد از آن درمان

<sup>۱</sup> دانشیار جراحی زنان زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استاد یار جراحی زنان زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۴</sup> متخصص زنان زایمان - بیمارستان مطهری - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> Ectopic pregnancy

kemiluminesans) با دستگاه لیازون ایتالیا. اندازه‌گیری شد. از بیماران خواسته شد در طول بررسی مصرف داروهای حاوی فولات و آمیزش جنسی نداشته باشند. همچنین تاکید شد تا از مصرف کلم، پیاز، نوشابه‌های گازدار خودداری کنند. تا با عارضه نفخ شکمی و درد احتمالی ناشی از آن با متوترکسات اشتباه نشود.

در بدو ورود افراد به طور تصادفی به گروه تک دوز و دو دوز تقسیم شدند. بعد از بستری شدن بیماران آزمایشات  $\beta$ hCG، Rh، آزمایش کامل خون، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، کراتینین، نیتروژن اوره خون (BUN) به عمل آمد. در صورت نرمال بودن جواب آزمایشات تمام موارد ۵۰ میلی گرم به ازای هر مترمربع سطح بدن در روز صفر و فقط گروه دوم (دو دوز) همان دوز متوترکسات را روز ۴ دریافت کردند سطح سرمی  $\beta$ hCG تمامی زنان در روزهای ۴ و ۷ اندازه‌گیری شده و با هم مقایسه شدند. در صورتی که سطح آن نسبت به دفعه قبل حداقل ۱۵ درصد کاهش داشت درمان موفقیت آمیز تلقی شد و سپس در این زنان هر هفته به طور سرپایی سطح  $\beta$ hCG تا زمان منفی شدن اندازه‌گیری شد. در غیر این صورت دوز بعدی متوترکسات روز ۷ تزریق می‌شد. سپس روز ۱۱ سطح  $\beta$ hCG اندازه‌گیری شد. در صورت کاهش ۱۵ درصد درمان موفقیت آمیز تلقی می‌شد و اندازه‌گیری سطح  $\beta$ hCG هر هفته تا زمان منفی شدن ادامه داده شد. در غیر این صورت دوز بعدی ۵۰ میلی گرم به ازای هر مترمربع سطح بدن تجویز می‌شد؛ و سطح نهایی  $\beta$ hCG روز ۱۴ اندازه‌گیری شد. اگر نسبت به روز ۱۱ حداقل ۱۵ درصد کاهش داشت درمان موفقیت آمیز بود در غیر این صورت عمل جراحی به عمل می‌آمد. شک یا تشخیص پارگی لوله رحمی و اختلالات آزمایشگاهی یا عدم همکاری بیمار در طول بررسی از موارد دیگر عمل جراحی بودند. آزمایشات کبدی کلیوی و خونی قبل از تجویز متوترکسات تکرار می‌شد. اگر گلبول سفید زیر ۳۰۰۰ یا پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰ بود تزریق دارو متوقف می‌شد. اگر تست‌های کبدی بیش از ۵۰ درصد نرمال افزایش داشت تا رسیدن به محدوده طبیعی تزریق دارو متوقف می‌شد. نتایج به دست آمده از دو گروه از نظر کاهش سطح سرمی  $\beta$ hCG، پاسخ درمانی و عوارض دارویی مقایسه شدند. کای اسکوار و تی تست برای مقایسه متغیرهای کیفی و کمی مورد استفاده قرار گرفتند.

حجم نمونه از فرمول زیر به دست آمد. (۱۰۰ بیمار به صورت دو گروه ۵۰ نفری).

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha/2}]^2 + [Z_{1-\beta}]^2 \times P_1(1-P_1)}{P_1 - P_2}$$

یا میزان موفقیت در دو

$$P_1 = 95\% \quad P_2 = 90\%$$

دوز

$$\bar{P} = (P_1 + P_2) / 2 \quad \alpha = 5\% \quad Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

که در مطالعات مختلف اثر بخشی آن مورد توجه قرار گرفته است و مطالعات اخیر شکست درمانی کمتری در آن نسبت به روش‌های قبلی مشاهده کرده‌اند (۷،۶). در روش تک دوز بعد از تجویز متوترکسات در شروع درمان در روزهای ۴ و ۷ سطح سرمی  $\beta$ HCG اندازه‌گیری می‌شود. در صورتی که کاهش بیش از ۱۵ درصد مشاهده نشود دوزهای بعدی تجویز می‌شود (۵). در روش دو دوز بدون توجه به کاهش سطح سرمی روز ۴ متوترکسات تجویز می‌شود و بقیه اقدامات مشابه روش تک دوز است. کلمه تک دوز کلمه گمراه کننده برای این روش است چه بسا در صورت عدم پاسخ اولیه با تکرار دوزهای بعدی بیمار داروی بیشتری هم دریافت می‌کند (۱۳). مطالعاتی که از روش دو دوز حمایت کرده‌اند تنها روش دو دوز را بررسی و همزمان از گروه تک دوز استفاده نکرده‌اند. در این مطالعه بیماران به طور همزمان در یک مطالعه و در یک محل با هر دو روش تک دوز و دو دوز درمان شده و مورد مقایسه قرار گرفتند. تا در صورت موثر بودن هر یک از روش‌ها پیشنهادی لازم در مورد به کار گیری آن داده شود. لازم به ذکر است که این بررسی اولین بار است که در منطقه به مورد اجرا گذاشته می‌شود.

## مواد و روش کار

این مطالعه توسط کمیته اخلاقی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تصویب شده است. نوع مطالعه کارآزمایی بالینی بوده و نهایتاً ۱۰۰ بیمار با تشخیص قطعی حاملگی نابجا با استفاده از علائم حاملگی بدون وجود محصولات حاملگی در الترا سونوگرافی واژینال و عدم افزایش ۶۶ درصد تیترا  $\beta$ hCG در عرض ۴۸ ساعت که واجد معیار ورود به مطالعه بودند پس از توضیح مطالعه و اهداف آن و اخذ رضایت نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. محل بررسی بیمارستان زنان زایمان کوثر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ارومیه بود بررسی تا تکمیل تعداد مورد نظر ادامه داده شد. بررسی از ابتدای تابستان سال ۱۳۸۹ شروع و در مدت یک سال به اتمام رسید. تشخیص قطعی حاملگی نابجای لوله‌ای با سونوگرافی ترانس واژینال، پایداری هومودینامیک، امکان پیگیری و بستری بیمار، عملکرد کلیوی و کبدی نرمال، شمارش سلول‌های سفید و پلاکت طبیعی، توده آدنکسی زیر ۴ سانتی متر بر اساس گزارش سونوگرافی معیارهای ورود به مطالعه بودند.  $\beta$ hCG بیش از IU/L ۱۵۰۰۰ وجود ضربان قلب جنین و وجود مایع در کول دوساک، حساسیت به متوترکسات، شیردهی، نقص ایمنی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، بیماری فعال ریوی، زخم پپتیک، نارسایی کبد، کلیه و بیماری خونی. مواردی بودند که مانع ورود افراد به مطالعه شدند سطح سرمی  $\beta$ hCG به روش کمی لومینسانس

## یافته‌ها

یک صد زن حامله در مطالعه شرکت داشتند. متوسط سن گروه دو دوز و تک دوز به ترتیب  $30 \pm 5/7$  و  $29/84 \pm 6/18$  سال بود ( $p=0/70$ ).

سطح متوسط سرمی اولیه  $\beta\text{hCG}$   $156 \pm 882/22$  و  $849/70 \pm 97/41$  میلی واحد بین‌المللی در میلی لیتر به ترتیب برای گروه تک دوز و دو دوز محاسبه شد ( $p=0/90$ ).

در روز ۴ درمان متوسط سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  برای گروه دو دوز و تک دوز به ترتیب  $744/5 \pm 175/3$  و  $609/44 \pm 93/4$  میلی واحد در میلی لیتر سرم اندازه‌گیری شد ( $p=0/63$ ). که اختلاف معنی‌داری نداشتند. در روز ۷ درمان متوسط سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  برای گروه دو دوز و تک دوز به ترتیب  $37/37 \pm 425/48$  و  $37/37 \pm 425/48$  میلی واحد در میلی لیتر سرم اندازه‌گیری شد که

اختلاف معنی‌دار نبود ( $p=0/85$ ). اما مقایسه کاهش سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  در فاصله روز ۴ و ۷ کاهش  $53/7$  درصدی و  $34/8$  درصدی به ترتیب در گروه‌های دو دوز و تک دوز را نشان داد ( $p=0/07$ ).

سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  روز  $7/8 \pm 18/8$  در گروه دو دوز و روز  $6/7 \pm 23/9$  در گروه تک دوز به سطح طبیعی کاهش پیدا کرد ( $p=0/01$ ) (جدول ۱).

بررسی از نظر عوارض دارویی تفاوت معنی‌داری در دو گروه نشان نداد (جدول ۲).

شکست درمانی و ناچاراً لاپاراتومی در ۱۰ مورد مشاهده شد. شش مورد از این ۱۰ نفر در گروه درمانی تک دوز و چهار نفر بعدی در گروه دو دوز درمانی بودند.

جدول شماره (۱): مقایسه نتیجه درمانی دو گروه

گروه	یک دوز	دو دوز	pvalue
تعداد	۵۰	۵۰	-
*سطح سرمی $\beta\text{hCG}$ (روز ۴)	$744/5 \pm 175/3$	$609/44 \pm 93/4$	$0/63$
سطح سرمی $\beta\text{hCG}$ (روز ۷)	$609/44 \pm 93/4$	$385/62 \pm 93/4$	$0/85$
کاهش سطح سرمی $\beta\text{hCG}$ (روز ۷ تا ۴)	۳۴/۸%	۵۳/۷%	$0/07$
نرمال شدن سطح سرمی $\beta\text{hCG}$ (روز)	$23/9 \pm 6/7$	$18/8 \pm 7/8$	$0/01$
پاسخ به درمان دارویی (%)	۸۸	۹۲	$0/7$
شکست درمانی (%)	۱۲	۸	-

\*بر حسب میلی واحد بین‌المللی در میلی لیتر

جدول شماره (۲): مقایسه عوارض دارویی در دو روش

P value	گروه تک دوز		گروه دو دوزه		
	ندارد (%)	دارد (%)	ندارد (%)	دارد (%)	
	۴۴(۸۸)	۶(۱۲)	۴۹(۹۸)	۱(۲)	پارگی لوله
	۳۴(۶۸)	۱۶(۳۲)	۳۳(۶۶)	۱۷(۳۴)	تهوع، استفراغ
	۴۲(۸۴)	۸(۱۶%)	۴۲(۸۴)	۸(۱۶)	سردرد، سرگیجه
	۷(۱۴)	۴۳(۸۶)	۶(۱۲)	۴۴(۸۸)	درد لگنی
	۵۰	-	۵۰	-	افزایش آنزیم‌های کبدی
	۵۰	-	۵۰	-	لکوپنی

## بحث

در این بررسی نتایج د و روش درمانی متوترکسات در حاملگی خارج رحمی با یکدیگر مقایسه شدند. متوسط سن و سطح متوسط سرمی  $\beta\text{hCG}$  هنگام ورود به ترتیب  $30 \pm 5/7$  و  $29/84 \pm 6/18$  کیلوگرم ( $p=0/70$ ) و  $156 \pm 882/22$  و  $849/70 \pm 97/41$

میلی‌واحد بین‌المللی در میلی لیتر سرم برای گروه دو دوز و تک دوز محاسبه شد ( $p=0/90$ ) که اختلاف معنی‌دار نبود. متوسط سطح سرمی  $\beta\text{hCG}$  روز چهارم درمان نیز که قبل از تجویز دارو صورت گرفت برای گروه دو دوز و تک دوز به ترتیب  $37/37$  و  $744/5 \pm 175/3$  میلی واحد در میلی لیتر سرم بود

مقایسه بیماران دو گروه از نظر عوارض دارویی در این مطالعه اختلاف معنی داری نشان نداد (جدول ۲). در بررسی دیگری که بیماران از نظر عوارض دارویی هم با همدیگر مقایسه شدند. نتایج نشان داد که تفاوتی از نظر عوارض دارویی بین دو گروه وجود ندارد. (۱۰). برخلاف این نتیجه گیری در مطالعه دانشگاه پنسیلوانیا عوارض دارویی در گروه دو دوز مشاهده شد. ولی عوارض خفیف و زود گذر بودند (۴). در مطالعه‌ای که در اهواز به عمل آمده، با توجه به نتایج مطالعه مربوطه پژوهشگران روش درمانی تک دوز را به روش دو دوز ترجیح داده‌اند. در مطالعه مذکور برخلاف انتظار عوارض دارویی در روش تک دوز بیشتر بوده و پاسخ درمانی در بیمارانی که عارضه درمانی نشان دادند بهتر بوده است (۱۲). در مطالعه جدید دیگری که مشابه بررسی ما، دو گروه همزمان بررسی شده‌اند. روش دو دوز موفقیت بیشتری داشته ولی عوارض دارویی کم و اختلافی معنی داری در دو گروه مشاهده نشده (۱۳) ترک مطالعه و عدم پی گیری مرتب توسط برخی از بیماران و احتمال عدم تصویب شورای پژوهشی دانشگاه در صورت بالا رفتن هزینه‌ها از محدودیت‌های طرح محسوب می‌شدند. با توجه به نتایج این بررسی و مطالعات موجود می‌توان اظهار نمود که هرچند روش تک دوز ظاهراً در مقایسه با روش دو دوز راحت تر و کم هزینه‌تر است ولی میزان موفقیت آن کمتر و شکست درمانی آن بیشتر است. علی‌رغم نتایج این مطالعه، بررسی‌های بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود

### نتیجه گیری

روش دو دوز درمانی در درمان حاملگی خارج رحمی بدون پارگی لوله رحمی مؤثرتر از روش تک دوز درمانی است. در روش تک دوز درمانی پارگی لوله رحمی شایع تر و شکست درمانی بیشتر است.

( $p=0/63$ ). که اختلاف معنی داری نداشتند. ولی مقایسه کاهش سطح سرمی  $\beta hCG$  در فاصله روز ۴ و ۷ کاهش  $53/7$  درصدی و  $34/8$  در صدی به ترتیب در گروه‌های دو دوز و تک دوز را نشان داد، که اختلاف معنی دار است ( $p=0/07$ ). به عبارت دیگر علی‌رغم شباهت شاخص‌ها در بدو ورود به مطالعه بعد از درمان روش دو دوز درمانی تأثیر بیشتری داشته است (۸). مقایسه نتایج دو گروه از نظر طبیعی شدن سطح سرمی  $\beta hCG$  نیز نشان داد که سطح سرمی  $\beta hCG$  در روش دو دوز درمانی زودتر به حالت اولیه برگشته است. زیرا سطح سرمی  $\beta hCG$  روز  $18/8 \pm 7/8$  در گروه دو دوز و روز  $23/9 \pm 6/7$  در گروه تک دوز به سطح طبیعی کاهش پیدا کرد ( $p=0/01$ ). در این ارتباط از نظر عدم پاسخ درمانی، در گروه دو دوز چهار نفر و در گروه تک دوز شش نفر شکست از مجموع کلی ۱۰ نفر وجود داشت. همسو با نتایج این بررسی در مطالعه‌ای که به صورت کارآزمایی بالینی در مورد مقایسه دو روش درمانی در دانشگاه پنسیلوانیا انجام گرفته، نتیجه گیری شده است که شکست درمانی دو دوز کمتر از روش تک دوز می‌باشد. در مطالعه مذکور موفقیت درمانی  $87$  درصد بود (۵). در دو مطالعه متاآنالیز جامعی نتیجه گیری شد، استفاده از روش تک دوز به طور قابل توجهی با شانس بیشتری از شکست درمانی در مقایسه با روش چند دوز همراه بوده است (۷،۹). در مطالعه دیگری که در مرکز ولیعصر دانشگاه تهران انجام شده نشان می‌دهد که از  $108$  بیمار مورد مطالعه، میزان درمان موفق در گروه تک دوز  $88/9$  درصد و در گروه دو دوز  $92/6$  درصد بود. ولی از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود (۱۰). بررسی دیگری موفقیت دو روش را مقایسه کرده و نتیجه گیری کرده است که شانس پاسخ درمانی در روش دو دوز بیشتر است ولی مقبولیت روش دو دوز به علت تزریق بیشتر نزد بیماران می‌تواند کمتر باشد (۱۱).

### References:

1. Berek JS. Berek and Novak's gynecology. Tehran: Golban Medical Publishing Co; 2007. P.27. (Persian)
2. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. William obstetrics. 22<sup>nd</sup> ED. New York: McGraw-Hill; 2006. (Persian)
3. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. NE J Med 2000; 343:1325-9.
4. Sperof L, Fritz MA, Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott; 2005.
5. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtura N. Use of 2-dose regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. Fertil Steril 2007; 87:250-6.
6. Lipscomb G, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of

- ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1844-7.
7. Chen YX, Mao YY, Xie X, Efficacy and side effects of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38: 749-51.
  8. Cho GJ, Lee SH, Shin JW, Lee NW, Kim HJ, Lee KW. Predictors of success of repeated injections of single-dose methotrexate regimen for tubal ectopic pregnancy. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 86-9.
  9. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 14: 309-19.
  10. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single dose and multiple dose administration of methotrexate; a prospective randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 85: 1661-6.
  11. Klauser CK, May WL, Johnson VK, Cowan BD, Hines RS. Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized single-dose compared with multiple dose. *Obstet Gynecol* 2005; 105:64.
  12. Zargar M, Razi T, Barati M. Comparison of single and multi dose of methotrexate in medical treatment of ectopic pregnancy. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 586-9.
  13. Hamed H, Ahmad H, Alghasham A. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001;116:70.