

مقایسه دو روش درمانی متوتروکسات و ترکیب متوتروکسات - میفه پریتون در درمان بارداری خارج رحمی

دکتر فیروزه ویسی^{۱*}، دکتر نگین رضاوند^۲، دکتر مریم زنگنه^۳، دکتر محمد رسول قدمی^۴، دکتر شهره ملک خسروی^۵، دکتر صغری فرهنگ^۶

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات حاملگی پر خطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات حاملگی پر خطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات حاملگی پر خطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۴. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات حاملگی پر خطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۵. دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات حاملگی پر خطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۶. دستیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۷/۲۰

خلاصه

مقدمه: مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات متوتروکسات و ترکیب متوتروکسات - میفه پریتون در درمان بارداری خارج رحمی انجام شد. میزان موفقیت درمان، تعداد روزهای بستری و تعداد متوتروکسات تزریقی و عوارض ایجاد شده در دو گروه با هم مقایسه شد.

روش کار: این مطالعه آینده نگر در سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ بر روی ۶۶ بیمار مبتلا به بارداری خارج رحمی که تحت درمان طبی قرار گرفته بودند، انجام شد. بیماران به طور تصادفی در دو گروه ۳۳ نفری قرار گرفتند. برای افراد گروه آزمایش ترکیب متوتروکسات و میفه پریتون و برای افراد گروه کنترل متوتروکسات و پلاسبو تجویز شد. تجزیه و تحلیل داده های کمی با استفاده از آزمون تی و تجزیه داده های کیفی با استفاده از آزمون کای دو و در صورت نیاز با استفاده از آزمون فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: افراد دو گروه از نظر مشخصات فردی نظیر سن و جنس تفاوت معنی داری نداشتند ($p > 0/05$). بیمارانی که رژیم ترکیبی (متوتروکسات + میفه پریتون) دریافت کرده بودند، ۳ روز زودتر از بیمارستان مرخص شدند ($p = 0/001$). میانگین مدت زمان لازم برای کاهش سطح β -hCG در گروه آزمایش به طور معنی داری پایین تر بود ($p = 0/046$). تعداد تزریقات در گروه متوتروکسات به تنهایی، بیشتر بود ($p < 0/0001$ ، ۶۳٪ در مقابل ۱۸٪). میزان موفقیت درمان با میزان β -hCG کمتر از ۱۰ میلی یونیت در سی سی در گروه اول ۹۰٪ و در گروه دوم ۷۸٪ بود ($p = 0/17$).
نتیجه گیری: اضافه کردن میفه پریتون تأثیر چندانی بر افزایش موفقیت درمان نداشت، اما مدت زمان بستری در بیمارستان و مدت زمانی که طول کشید تا سطح β -hCG منفی شود و تعداد متوتروکسات تزریقی در درمان های طبی بارداری خارج رحم را کاهش داد.

کلمات کلیدی: بارداری خارج رحمی، متوتروکسات، میفه پریتون

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فیروزه ویسی؛ مرکز تحقیقات حاملگی پر خطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
تلفن: ۰۹۱۸۳۳۶۷۱۶۵؛ پست الکترونیک: firoozehveisi@yahoo.com

مقدمه

بارداری خارج رحمی یا نابجا به بارداری هایی گفته می شود که خارج از حفره رحمی اتفاق بیفتند و بیشترین موارد آن در لوله های فالوپ مشاهده می شود (۱). شیوع بارداری های خارج رحمی از حدود ۰/۵٪ در چهار دهه پیش به حدود ۲٪ در دهه های اخیر افزایش یافته است (۱-۳). پاره شدن بارداری های خارج رحمی باعث مرگ و میر مادران زیادی می شود (۱، ۴). اما وجود روش های تشخیصی نظیر سونوگرافی داخل رحمی و اندازه گیری سطوح β -hCG، با کاهش قابل توجه شیوع پارگی بارداری های خارج رحمی و موارد مرگ و میر، انجام مداخلات درمانی زود هنگام را مقدر ساخته است (۲).

روش های مختلفی برای درمان بارداری های خارج رحمی وجود دارد که شامل درمان انتظاری، درمان دارویی و جراحی می باشد. درمان دارویی یک جایگزین مناسب برای درمان جراحی می باشد که با پیامدهای قابل مقایسه با جراحی، اغلب بیماران آن را به درمان جراحی ترجیح می دهند (۴) و از سوی دیگر باعث کاهش هزینه های درمانی می شود (۵). روش درمان دارویی که اغلب در درمان بارداری های خارج رحمی مورد استفاده قرار می گیرد، استفاده از تک دوز متوتروکسات و استفاده از دوزهای مجدد آن در صورت نیاز می باشد (۶).

متوتروکسات^۱، یک مهار کننده سنتز اسید فولیک است که با مهار سنتز جدید پورین ها^۲ و پیریمیدین ها^۳، باعث اختلال در سنتز DNA و تکثیر سلول ها می شود. این اثرات به خصوص در بافت هایی که تکثیر سلولی بالایی دارند، نظیر محصولات بارداری، خود را نشان می دهد (۷). با این وجود در مطالعات مختلف ۲۲-۴۸٪ شکست درمان برای این رژیم درمانی گزارش شده است (۱۱-۸). بهبود اثربخشی درمان می تواند از خطرات جدی نظیر پارگی لوله ها و خونریزی داخل شکمی که منجر به شکست درمان می شود، جلوگیری کند و باعث کاهش تعداد جراحی ها، روزهای بستری در بیمارستان و هزینه های درمان شود که بدین منظور دو رویکرد را می توان

در نظر گرفت. نخست آن که درمان دارویی در سطح سرمی پایین β -hCG و پروژسترون همراه با اندازه کوچک ساک بارداری فاقد ضربان قلب آغاز شود. رویکرد دوم به افزایش اثربخشی رژیم درمانی متوتروکسات و استفاده از ترکیب دارویی متوتروکسات به همراه داروی دیگر می باشد (۶).

میفه پریستون^۴ دارای اثرات ضد پروژسترون می باشد در شرایط مختلف مرتبط با بارداری، کارایی خود را نشان داده است. با وجود آنکه مهمترین اثر شناخته شده این دارو، اثرات ایجاد سقط می باشد، اثرات آن در آماده سازی سرویکس، القاء زایمان، سرطان پستان و آندومتریوز نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲). با این وجود اثرات این دارو در درمان بارداری های خارج رحمی هنوز مورد بحث می باشد. در برخی مطالعات نتایج حاصل از تجویز میفه پریستون در درمان بارداری خارج رحمی موفقیت آمیز نبوده است (۱۶-۱۳) و در برخی دیگر اثرات مفید آن در این زمینه مشاهده شده است (۱۷) و حتی در برخی مطالعات نتایج فوق العاده ای را به دنبال داشته است (۱۹). در مطالعات انجام شده جهت بررسی اثرات ترکیب دارویی متوتروکسات و میفه پریستون در درمان بارداری خارج رحمی نیز چنین تضادهایی در نتایج حاصل از آن ها مشاهده می شود. به گونه ای که در مطالعه روزنبرگ و همکاران (۲۰۰۳) این ترکیب دارویی موفقیتی فراتر از رژیم متوتروکسات را به دست نیاورد (۶). اما در مطالعه پردو و همکاران (۱۹۹۸) و لی و همکار (۲۰۰۴)، اثربخشی این ترکیب دارویی در درمان بارداری های خارج رحمی بیش از رژیم متوتروکسات به تنهایی بود (۱۰، ۱۹). با وجود آن که به نظر می رسد استفاده از ترکیب متوتروکسات - میفه پریستون به دلیل اثر بر دو مسیر اختلال در سنتز نوکلئوتیدها و اختلال در سنتز و اتصال پروژسترون می تواند اثربخشی بیشتری نسبت به متوتروکسات به تنهایی داشته باشد، اما مطالعات مختلف نتایج متضادی را نشان داده اند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه ای اثرات متوتروکسات و ترکیب متوتروکسات - میفه پریستون در درمان بارداری خارج رحمی انجام شد.

¹ Methotrexate

² Purin

³ Pyrimidine

⁴ Mifepristone

روش کار

این مطالعه آینده نگر در سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ بر روی ۶۶ بیمار مبتلا به بارداری خارج رحمی که تحت درمان طبی قرار گرفته بودند، انجام شد. این مطالعه پس از تصویب در شورای پژوهشی و تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، از اول تیر ماه ۱۳۸۹ تا اول دی ماه ۱۳۹۰ به مدت ۱۸ ماه در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه انجام شد.

در این مطالعه، ۶۶ بیمار با تشخیص بارداری خارج رحمی که معیارهای درمان طبی را داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بارداری خارج رحمی بر اساس سطوح سرمی β -hCG و تصویربرداری تشخیصی در جهت تأیید عدم وجود ساک بارداری داخل رحمی و وجود توده کناره رحم بود (۸). سونوگرافی بیماران توسط یک نفر از متخصصین رادیولوژی بیمارستان انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری لوله ای، شرایط همودینامیک پایدار بدون خونریزی و شواهدی از وجود خونریزی داخل شکم، توده پاره نشده، بارداری خارج رحمی بدون فعالیت قلب جنین، قطر توده کمتر از ۴ سانتیمتر، سطح سرمی β -hCG کمتر از ۱۵۰۰ میلی یونیت در سی سی و عدم وجود منع تجویز متوتروکسات و میفه پرستون و معیارهای خروج از مطالعه شامل: کاهش سطح سرمی β -hCG، سطح سرمی اولیه β -hCG کمتر از ۱۵۰۰ میلی یونیت در سی سی که با گذشت ۴۸ ساعت کاهش یافته بود، داشتن بیماری های کبدی، کلیوی، خونی و سایر اختلالات زمینه ای (گلوکوما، پورفیری، تالاسمی، کولیت اولسراتیو، زخم معده، مشکلات قلبی، بیماری های روانی)، استفاده بیش از شش ماه از داروهای ضد التهابی استروئیدی و یا حساسیت به متوتروکسات و میفه پرستون (در صورت بروز بارداری خارج رحمی قبلی و یا القاء زایمان قبلی و بروز حساسیت در استفاده قبلی) بود. ابتدا دستیار مسئول، نوع بیماری و نحوه درمان ها را به طور کامل برای بیمار توضیح داد و پس از اینکه بیمار از مراحل مختلف درمان آگاه شد، در صورت رضایت وی و گرفتن رضایت از بیمار وارد مطالعه شد.

بیماران به صورت تصادفی و با نسبت یک به یک در یکی از دو گروه زیر قرار گرفتند:

گروه آزمایش: به بیماران این گروه بر اساس سطح بدن، ۵۰ میلی گرم بر متر مربع متوتروکسات تزریقی عضلانی و یک تک دوز خوراکی میفه پرستون (۶۰۰ میلی گرم) تجویز شد.

گروه کنترل: به بیماران این گروه بر اساس سطح بدن، ۵۰ میلی گرم بر متر مربع متوتروکسات تزریقی عضلانی و یک تک دوز خوراکی پلاسبو (ترکیب قندی با شکل و اندازه مشابه با میفه پرستون) تجویز شد.

بیماران، روزانه توسط دستیار زنان ویزیت شدند و در صورتی که در روزهای ۴ و ۷ پس از شروع درمان، افت مناسب β -hCG داشتند و علائم پارگی نداشتند، از بیمارستان مرخص شده و هر سه روز یک بار ویزیت شدند. در هر ویزیت، سطح سرمی β -hCG (که در بیمارستان امام رضا (ع) و با استفاده از روش الیزا سنجیده شد)، عملکرد کلیوی و کبدی و شمارش سلول های خونی (با انجام آزمایشات اوره، کراتینین، شمارش سلول های خونی و تست های عملکرد کبدی) مورد ارزیابی قرار گرفت. معیارهای پاسخ به درمان بدین صورت بود: در صورتی که سطح سرمی β -hCG بین روزهای ۴ تا ۷ پس از شروع درمان بیش از ۱۵٪ کاهش یافته بود، ویزیت های بعدی تا زمانی که سطح سرمی β -hCG به زیر ۱۰ میلی یونیت در سی سی برسد، به صورت هفتگی انجام شد. در صورتی که مقدار کاهش سطح سرمی β -hCG بین روزهای ۴ و ۷ پس از شروع درمان، کمتر از ۱۵٪ بود، دوز دوم متوتروکسات (۵۰ میلی گرم بر متر مربع) تزریق شد و سپس سطح سرمی β -hCG بین روزهای ۱۱ و ۱۴ ارزیابی شد. در صورتی که سطح سرمی β -hCG تا روز چهاردهم به میزان کافی پایین نیامده بود و یا در این مدت شواهدی از درد شکمی و لگنی و یا خونریزی داخلی مشاهده شد، مداخله جراحی لاپاراسکوپی یا لاپاراتومی برای بیمار انجام گرفت.

تجویز تمام داروها توسط همکار دیگر طرح انجام شد، تا بدینوسیله مطالعه به صورت دوسوکور باشد. پیگیری بیماران، بررسی موفقیت درمان و انجام ویزیت ها توسط دستیار طرح انجام گرفت. بیماران از آمیزش (به دلیل

احتمال پارگی بارداری خارج رحمی) مصرف داروهای حاوی اسید فولیک و یا قرص های ضد بارداری تا ۳ ماه پس از اتمام درمان منع شدند. در هر ویزیت در مورد عوارض و شکایات بیماران سؤال شد. پیامد اولیه مورد بررسی در این مطالعه، میزان موفقیت هر رژیم دارویی بود که بر اساس از بین رفتن بارداری خارج رحمی بدون مداخله جراحی، صرف نظر از تعداد دوزهای تزریقی متوتروکسات، تعریف می شد. پیامدهای ثانویه شامل: نیاز به تزریق دوز دوم متوتروکسات، تعداد روزهای لازم تا کاهش سطح سرمی β -hCG به زیر ۱۰ میلی یونیت در سی سی، تعداد روزهای بستری در بیمارستان و نیز تعداد عوارض (شامل: عوارض گوارشی، ریزش موی برگشت پذیر، افزایش سطح آنزیم های کبدی، کاهش گلبول های سفید خون و کاهش پلاکت) ایجاد شده بود.

حجم نمونه مورد مطالعه با فرض ۲۳٪ بهبود موفقیت درمان در گروه متوتروکسات - میفه پریستون نسبت به گروه متوتروکسات، با اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪، ۳۳ بیمار در هر گروه و مجموعاً ۶۶ بیمار در دو گروه محاسبه شد (۱۲).

تجزیه و تحلیل داده های کمی با استفاده از آزمون تی و تجزیه داده های کیفی با استفاده از آزمون کای دو و در صورت نیاز با استفاده از آزمون فیشر انجام شد. نتایج به

صورت فراوانی (درصد) و یا انحراف معیار \pm میانگین گزارش شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۳۴ مورد بارداری خارج رحمی مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه، ۶۶ بیمار که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. ۳۳ بیمار در گروه آزمایش (متوتروکسات + میفه پریستون) و ۳۳ بیمار در گروه کنترل (متوتروکسات + پلاسبو) قرار گرفتند. جدول ۱ مشخصات فردی شرکت کنندگان دو گروه را نشان می دهد.

میانگین سن افراد در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت ($p=0/504$). میانگین سن بارداری در دو گروه مشابه و حدود ۶/۳ هفته بود. میزان β -hCG در هنگام پذیرش در دو گروه مشابه و حدود ۶۰۰-۷۰۰ میلی یونیت در سی سی بود. میانگین اندازه توده کنار رحم در دو گروه یکسان و حدود ۲۰ میلی متر بود. فقط ۲ نفر از گروه کنترل سابقه قبلی بارداری خارج رحمی داشتند. سابقه نازایی و انجام تحریک تخمدان در هر دو گروه مشاهده شد. تجزیه و تحلیل داده های کمی با استفاده از آزمون تی و داده های کیفی، با استفاده از آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر انجام شد. (جدول ۱).

جدول ۱- خصوصیات شرکت کنندگان در دو گروه درمانی متوتروکسات و ترکیب متوتروکسات- میفه پریستون

متغیر	گروه متوتروکسات+ میفه پریستون (تعداد = ۳۳ نفر)	گروه متوتروکسات+ پلاسبو (تعداد = ۳۳ نفر)	سطح معنی داری
سن مادر (سال)	$28/3 \pm 4/2$	$29/1 \pm 4/8$	۰/۵۰۴
سن بارداری (هفته)	$6/3 \pm 1/6$	$6/3 \pm 1/4$	۰/۹۵۶
تعداد بارداری ها	$2/1 \pm 1/2$	$2/1 \pm 1/1$	۰/۹۱۸
مقادیر β -hCG در هنگام پذیرش (سی سی/میلی یونیت)	569 ± 458	693 ± 477	۰/۲۸۸
اندازه توده (میلی متر)	$20/5 \pm 6/6$	$22 \pm 6/7$	۰/۳۶۹
سابقه بارداری خارج از رحم (تعداد)	۰	۲ (۶٪)	۰/۴۹۲
سابقه تحریک تخمک گذاری (تعداد)	۵ (۱۵٪)	۹ (۲۷٪)	۰/۲۲۸

طور معنی داری از گروهی که متوتروکسات + پلاسبو دریافت کرده بودند، کمتر بود ($p=0/001$) (جدول ۲).

بیمارانی که متوتروکسات + میفه پریستون دریافت کرده بودند، ۳ روز زودتر از بیمارستان مرخص شدند که به

جدول ۲- مقایسه پیامدها و میزان موفقیت دو روش درمانی متوتروکسات و ترکیب متوتروکسات - میفه پرستون

متغیر	گروه متوتروکسات + میفه پرستون (تعداد = ۳۳ نفر)	متوتروکسات + پلاسبو (تعداد = ۳۳ نفر)	سطح معنی داری
زمان بستری در بیمارستان (روز)	۵/۸±۳/۳	۸/۹±۳/۶	۰/۰۰۱
زمان لازم برای منفی شدن hCG (روز)	۱۰/۶۲±۲/۹۸	۱۳/۸±۸/۵	۰/۰۴۶
نیاز به دوز دوم و بالاتر متوتروکسات (تعداد)	۶ (۰/۱۸)	۲۱ (۰/۶۳)	<۰/۰۰۰۱
میزان موفقیت (تعداد)	۳۰ (۰/۹۰)	۲۶ (۰/۷۸)	۰/۱۷

کبدی پس از تزریق دوم در گروه کنترل که پس از ۲ روز برطرف شد، مشکل حادی مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه اخیر، دو گروه از نظر میزان موفقیت در درمان تفاوت معناداری نداشتند. افراد دو گروه از نظر مشخصات پایه مانند: میانگین سنی، میانگین سن بارداری، تعداد بارداری اندازه توده و میزان سطح β -hCG در زمان ورود به مطالعه همسان بودند. در مطالعه کلمتی و همکاران (۲۰۰۵)، استفاده از روش‌ها و داروهای کمک باروری به عنوان یک عامل خطر مهم در بروز بارداری خارج از رحم شناخته شد (۲۰). در مطالعه حاضر نیز ۲۷٪ از افراد گروه متوتروکسات و ۱۵٪ در گروه متوتروکسات + میفه پرستون سابقه استفاده از روش‌های کمک باروری به دلیل نازایی داشتند و به طور کلی، ۱۴ نفر در هر دو گروه، سابقه بارداری خارج رحمی داشتند، در مطالعه زوز و همکاران (۱۹۹۱) و دویوسن و همکاران (۱۹۹۱) سابقه بارداری خارج رحمی نیز به عنوان عامل خطر بروز مجدد بارداری خارج رحمی در نظر گرفته شد (۲۱، ۲۲). در مطالعه حاضر ۲ نفر (۰/۳٪) از بیماران سابقه بارداری خارج رحمی داشتند.

در مطالعه حاضر تعداد روزهای بستری در بیمارستان در گروهی که تحت درمان ترکیبی با میفه پرستون بودند، به طور معنی داری کمتر از متوتروکسات به تنهایی بود که علت آن را می‌توان به عملکرد ضد پروژسترونی میفه پرستون نسبت داد. در مطالعه حاضر میانگین مدت زمان لازم برای منفی شدن β -hCG سرم (۱۰ میلی یونیت در سی سی <

مدت زمان لازم پس از شروع درمان تا منفی شدن β -hCG در دو گروه محاسبه شد. در گروه کنترل از ابتدای درمان حدود ۱۳/۸ روز طول کشید تا β -hCG منفی شود و در گروه آزمایش حدود ۳ روز کمتر (۱۰/۶۲) بود. مدت زمان لازم برای منفی شدن β -hCG در گروه آزمایش به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($p=0/046$).

در صورتی که سطح β -hCG بین روزهای ۴-۷ پس از شروع درمان بیش از ۱۵٪ پایین نیافت، دوز دوم متوتروکسات (۵۰ میلی گرم بر متر مربع) تزریق شد. میزان تزریق دوز دوم متوتروکسات در بیمارانی که متوتروکسات همراه با پلاسبو دریافت کرده بودند، به طور معنی داری بیشتر از گروهی بود که متوتروکسات همراه با میفه پرستون دریافت کرده بودند (۲۱ بیمار) ۶۳٪ در گروه کنترل در مقابل (۶ بیمار) ۱۸٪ در گروه آزمایش، ($p<0/0001$). ۷ نفر از گروه کنترل و ۳ نفر از گروه آزمایش در طول درمان، دچار پارگی بارداری خارج رحم، خونریزی داخل شکمی و یا بزرگتر شدن اندازه توده شدند که در نهایت منجر به لاپاراتومی آنها شد. در صورتی که هر گونه اقدام جراحی را به عنوان میزانی برای عدم موفقیت درمان در نظر بگیریم، میزان موفقیت در گروهی که متوتروکسات به تنهایی استفاده کرده بودند، ۷۸٪ و در گروهی که متوتروکسات همراه با میفه پرستون استفاده کرده بودند، ۹۰٪ بود. البته تفاوت آماری معناداری بین موفقیت درمان در دو گروه مشاهده نشد ($p=0/17$).

در این مطالعه به جز یک مورد تهوع و استفراغ در گروه ترکیبی میفه پرستون و یک مورد بالا رفتن آنزیم‌های

β -hCG در بیماری که درمان ترکیبی با میفه پریتون داشتند، به طور معنی داری کمتر از گروه درمان با متوتروکسات به تنهایی بود. گازوانی و همکاران (۱۹۹۸)، میانگین رزولوشن β -hCG در خون در گروه ترکیبی با میفه پریتون را حدود یک هفته گزارش کرد (۲۴). در مطالعه روزنبرگ و همکاران (۲۰۰۳) نیز تعداد روزهایی که پس از شروع درمان طول کشید تا β -hCG منفی شود، در گروه میفه پریتون کمتر بود، اگرچه تعداد روزها در هر دو گروه بیشتر از مطالعه حاضر بود (۶). تنها علتی که برای این اثر میفه پریتون می توان مطرح کرد، تقابل آن با پروژسترون بارداری است که منجر به تحلیل سریع تر توده بارداری می شود.

روزنبرگ و همکاران، ۲۱۲ بیمار را به طور تصادفی در دو گروه متوتروکسات به تنهایی و متوتروکسات همراه با میفه پریتون قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که میزان موفقیت درمان در گروهی که میفه پریتون اضافه شده بود به طور معنی داری بیشتر بود (۸۳٪ در مقابل ۳۸/۵٪). هاجینوس و همکاران (۲۰۰۷) در یک مرور سیستماتیک نشان دادند که تأثیر ترکیب متوتروکسات و میفه پریتون بر تحلیل بارداری خارج رحمی به طور معنی داری بیشتر از تک دوز متوتروکسات به تنهایی بود (۷). در مطالعه حاضر علی رغم اینکه تعداد بهبود یافتگان در گروه متوتروکسات + میفه پریتون ۹۰٪ بود، اما دو گروه از نظر آماری تفاوتی نداشتند (۶)

سلیمان و همکاران (۲۰۰۶) متوتروکسات به تنهایی را برای درمان بارداری های خارج رحمی به کار بردند، میانگین مدت زمان لازم برای رزولوشن β -hCG از خون حدود ۳۲/۵ روز بود که در مقایسه با مطالعه حاضر خیلی زیاد بود. در مطالعه مذکور متوتروکسات تک دوز استفاده شد و میزان β -hCG قبل از درمان بالاتر از مطالعه حاضر و حدود ۲۲۰۰ بود و در صورت نیاز، دوز دوم و سوم هم تکرار شد. میزان موفقیت درمان در مطالعه سلیمان ۸۶/۷٪ و مشابه مطالعه حاضر بود (۲۳). مطالعه نارنگ و همکار (۲۰۰۹) و گومز گارسیا و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان داد که ترکیب

میفه پریتون و متوتروکسات احتمال شکست درمان طبی را کاهش می دهد (۲۵، ۲۶). مطالعه گازوانی و همکاران (۱۹۹۸) نیز نشان داد که بارداری خارج رحمی در گروه دریافت کننده میفه پریتون - متوتروکسات سریع تر از دریافت کنندگان متوتروکسات به تنهایی رزولوشن پیدا می کند (۲۶-۲۴).

گاربین و همکاران (۲۰۰۴) نیز در ۲۱۲ بیمار، دو روش فوق را مقایسه کردند و میزان موفقیت درمان در دو گروه یکسان و کمتر از مطالعه حاضر بود (۲۷).

در مطالعه پردو و همکاران (۱۹۹۸) نیز میزان موفقیت درمان ترکیبی بیشتر بود (۱۰) و در مطالعه ژانگ و همکار (۱۹۹۹) از میفه پریتون به تنهایی برای درمان بارداری خارج رحم استفاده شد و میزان موفقیت ۹۷/۴٪ گزارش شد (۱۸).

در مطالعه لی و همکار (۲۰۰۴) و پردو و همکاران (۱۹۹۸)، میزان موفقیت در درمان بارداری خارج رحمی با رژیم ترکیبی میفه پریتون و متوتروکسات از کاربرد متوتروکسات به تنهایی به طور معنی داری بیشتر بود (۱۰، ۱۹).

در مطالعه ژانگ و همکاران (۱۹۹۹) نیز ۳۸ بیمار مبتلا به بارداری خارج رحمی مورد مطالعه قرار گرفتند و میزان موفقیت درمان با میفه پریتون ۹۷٪ به دست آمد (۱۸). اما مطالعه لوین و همکاران (۱۹۹۰)، تولاندی (۱۹۹۲) و کینزبرگ و همکاران (۱۹۸۷) نشان داد که میفه پریتون در درمان بارداری خارج رحمی کارآمدی چندانی نداشت (۱۳-۱۵).

در مطالعه متاآنالیز سانگ و همکاران (۲۰۰۶) مشخص شد که ترکیب متوتروکسات- میفه پریتون در درمان بارداری خارج رحمی مؤثرتر از تجویز متوتروکسات به تنهایی بود (۲۸). در مطالعه هاجینوس و همکاران (۲۰۰۷) نیز تجویز تک دوز متوتروکسات به تنهایی در مقایسه با رژیم متوتروکسات- میفه پریتون از موفقیت کمتری برخوردار بود (۷).

روزنبرگ و همکاران (۲۰۰۳) در یک کارآزمایی بالینی به بررسی اثرات متوتروکسات و رژیم ترکیبی متوتروکسات- میفه پریتون در درمان بارداری خارج رحمی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که اختلاف

متوتروکسات گرفته بودند، میزان تزریق دوز دوم بیشتر گزارش شد (۲۴). از جمله محدودیت های این مطالعه می توان به عدم اندازه گیری پروژسترون و تعداد کم شرکت کنندگان در طرح اشاره کرد.

نتیجه گیری

اضافه کردن میفه پرستون تأثیر چندانی بر افزایش موفقیت درمان نداشت، اما مدت زمان بستری در بیمارستان و مدت زمانی که طول می کشد تا سطح β -hCG منفی شود و تعداد متوتروکسات تزریقی در درمان های طبی بارداری خارج رحمی را کاهش داد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

معنی داری در موفقیت درمان بین دو گروه وجود ندارد (۶).

در مطالعه کارآزمایی بالینی گازوانی و همکاران (۱۹۹۸)، ۵۰ بیمار مبتلا به بارداری خارج رحمی در دو گروه متوتروکسات- میفه پرستون و متوتروکسات تنها مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که هرچند موفقیت درمان در گروه متوتروکسات- میفه پرستون بیش از رژیم متوتروکسات تنها بود، اما این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود (۲۴).

ساوتر و همکار (۲۰۰۴) در مقاله مروری خود بیان کردند که به نظر نمی رسد که اضافه کردن میفه پرستون تأثیری در افزایش تأثیرات متوتروکسات در درمان بارداری خارج رحمی داشته باشد (۲۹). در مطالعه حاضر ترکیب میفه پرستون و متوتروکسات باعث شد دوزهای بعدی متوتروکسات کمتر تزریق شود. در مطالعه گازوانی نیز در بیمارانی که فقط

منابع

- Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2003 Aug;21(3):565-84.
- Tenore JL. Ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 2000 Feb 15;61(4):1080-8.
- Tay JI, Moore J, Walker JJ. Clinical review: Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000;320:916-9.
- Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Van der Veen F, Ankum WM, Wijker W, Bossuyt PM. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Part II. Patient preferences for systemic methotrexate. *Fertil Steril* 1998 Sep;70(3):518-22.
- Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG* 2001 Feb;108(2):204-12.
- Rozenberg P, Chevret S, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L, et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1802-8.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD000324. Review.
- Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1995 Oct;10(10):2719-22.
- Ransom MX, Garcia AJ, Bohrer M, Corsan GH, Kemmann E. Serum progesterone as a predictor of methotrexate success in the treatment of ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol* 1994 Jun;83(6):1033-37.
- Perdu M, Camus E, Rozenberg P, Goffinet F, Chastang C, Philippe HJ, et al. Treating ectopic pregnancy with the combination of mifepristone and methotrexate: a phase II nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Sep;179(3 Pt 1):640-3.
- Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jun;174(6):1840-6.
- Goldberg JR, Plescia MG, Anastasio GD. Mifepristone (RU 486): current knowledge and future prospects. *Arch Fam Med* 1998 May-Jun;7(3):219-22.
- Levin JH, Lacarra M, d'Ablaing G, Grimes DA, Vermesh M. Mifepristone (RU486) failure in an ovarian heterotopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Aug;163(2):543-4.
- Tulandi T. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1992 Jun;38(2):107-13. Review.
- Kenigsberg D, Porte J, Hull M, Spitz IM. Medical treatment of residual ectopic pregnancy: RU486 and methotrexate. *Fertil Steril* 1987 Apr;47(4):702-3.
- Dietl J. [Drug therapy of extrauterine pregnancy] [Article in German]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992 Mar;52(3):133-8.
- Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *Clin Evid (Online)* 2012 Feb 10;2012.pii:1406.

18. Zhang W, Wang L. [Mifepristone in treating ectopic pregnancy. *Chin Med J* 1999 Apr;112(4):376-8.
19. Li ZH, Quan S. Mifepristone combined with methotrexate for conservative treatment of tubal ectopic pregnancy [Article in Chinese]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004 Jul;24(7):829-31.
20. Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod* 2005 Dec;20(12):3293-300.
21. Zouves C, Erenus M, Gomel V. Tubal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer: a role for proximal occlusion or salpingectomy after failed distal tubal surgery? *Fertil Steril* 1991 Oct;56(4):691-5.
22. Dubuisson JB, Aubriot FX, Mathieu L, Foulot H, Mandelbrot L, de Jolier JB. Risk factors of ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in vitro fertilization: implications for preventive management. *Fertil Steril* 1991 Oct;56(4):686-90.
23. Soliman KB, Saleh NM, Omran AA. Safety and efficacy of systemic methotrexate in the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Saudi Med J* 2006 Jul;27(7):1005-10.
24. Gazvani MR, Baruah DN, Alfirevic Z, Emery SJ. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 1998 Jul;13(7):1987-90.
25. Narang L, Kalu G. Laparoscopic salpingocentesis using methotrexate in combination with oral mifepristone for successful treatment of interstitial pregnancy: a case report. *Fertil Steril* 2009 Dec;92(6):2038.e5-7.
26. Gomez Garcia MT, Aguaron Benitez G, Barbera Belda B, Callejon Rodriguez C, Gonzalez Merlo G. Medical therapy (methotrexate and mifepristone) alone or in combination with another type for the management of cervical or interstitial ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Jul 7. [Epub ahead of print]
27. Garbin O, de Tayrac R, de Poncheville L, Coiffic J, Lucot JP, Le Goueff F, et al. [Medical treatment of ectopic pregnancy: a randomized clinical trial comparing metotrexate-mifepristone and methotrexate-Placebo] [Article in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004 Sep;33(5):391-400.
28. Song HD, Chen SL, He JX, Qiu YW. [Combined use of methotrexate and mifepristone for ectopic pregnancy management: a meta-analysis] [Article in Chinese]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006 Dec;26(12):1815-7.
29. Sowter MC, Farquhar CM. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004 Aug;16(4):289-93.

