



بررسی تاثیر درمان تک‌دوزی و دودوزی متوترکسات در درمان حاملگی ناب‌ه‌ج‌ای پاره نشده‌ی لوله‌ای؛ یک کار آزمای‌ی بالینی

ثنا احمدی^۱، سمیه مرادپناه^۲، علی طاوسی‌ان^{۳*}

۱. پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. متخصص زنان و زایمان، استادیار، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. فلوشیپ آندروولوژی، دانشیار، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

نوع مقاله: پژوهشی اصیل

مقدمه: نظر به اهمیت و میزان شیوع نسبتاً بالای بارداری های ناب‌ه‌ج‌ای خارج رحمی و با توجه به رویکردهای درمانی متفاوت در میان پزشکان در این مطالعه بر آن شدیم تا با نگاهی بالینی به بررسی میزان اثرگذاری دو روش دارو درمانی تک‌دوزی تز متوترکسات یا چند دوزی از این دارو، در حاملگی های ناب‌ج‌ای پاره نشده با هدف بررسی مقایسه ای این دو رویکرد در میزان موفقیت و عوارض بپردازیم. **روش:** تعداد ۸۰ نفر بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک زنان و زایمان که طی نمونه‌گیری غیرتصادفی شامل معیارهای ورود به مطالعه بوده‌اند، در سال ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی و کور شده به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان تک‌دوز متوترکسات به میزان 50 mg/m^2 در روز صفر و گروه دیگر تحت درمان دودوز متوترکسات به میزان 50 mg/m^2 در روزهای صفر و چهارم و به صورت تزریق داخل عضلانی در هر دو گروه قرار گرفتند. درمان در هر یک از دو گروه در صورتی موفقیت‌آمیز تلقی می‌شد که سطح $\beta\text{-HCG}$ در روز هفتم تا حداقل ۱۵ درصد (از میزان اولیه) پایین می‌آمد. در غیر این صورت شکست درمان مطرح بود.

یافته‌ها: میزان موفقیت درمان در گروه تک دوز ۶۵ درصد و در گروه دو دوز ۷۷/۵ درصد بوده است. متوسط مدت زمان تا غیرقابل اندازه‌گیری شدن سطح $\beta\text{-HCG}$ (رسیدن سطح $\beta\text{-HCG}$ به سطح پایه‌ی در محدوده‌ی نرمال در زنان غیر باردار عادی) در گروه تک دوز ۲۵/۲ و در گروه دو دوز ۳۱/۸ روز بود.

نتیجه‌گیری: باتوجه‌به یافته‌های منتج از این مطالعه، پژوهشگران این مطالعه معتقدند که درمان حاملگی خارج رحمی پاره‌نشده با هر دو رژیم درمان تک‌دوزی و دودوزی متوترکسات از میزان تاثیر و ایمنی مشابهی برخوردار است. و توصیه می‌شود پزشکان براساس میزان تغییرات سطح $\beta\text{-HCG}$ و شرایط بیمار درخصوص رژیم درمانی تصمیم‌گیری کنند.

کلیدواژه‌ها: حاملگی خارج رحمی پاره نشده‌ی لوله‌ای، متوترکسات، $\beta\text{-hCG}$

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۷

*نویسنده مسئول: علی طاوسی‌ان،
فلوشیپ آندروولوژی، دانشیار، بیمارستان
شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،
تهران، ایران

تلفن: ۰۹۱۲۳۱۲۱۵۹۰

پست الکترونیک:
alitavoosian@gmail.com



مقدمه

در حالت طبیعی جایگزینی بلاستوسیت در پوشش آندومتری حفره رحم صورت می‌گیرد و لانه‌گزینی در هر محل دیگری بجز اندومتر، یک بارداری نابه‌جا (اکتوپیک) محسوب می‌شود (۱). بارداری نابه‌جا، همچنین یکی از علل مهم موربیدیت و مورتالیت مادران به‌شمار می‌رود (۲). میزان بروز حاملگی نابه‌جا حدود ۱/۵ تا ۲ درصد در تمامی بارداری‌ها می‌باشد و شواهد و مدارک موجود قویاً حکایت از آن دارند که میزان بروز EP (Ectopic Pregnancy) نسبتاً ثابت می‌ماند (۳، ۴). حدود ۹۵ درصد از بارداری‌های نابه‌جا در قسمت‌های مختلف لوله‌های فالوپ روی می‌دهد (۱). امروزه روش‌های تشخیصی پیشرفته، امکان تشخیص موارد حاملگی نابه‌جای پاره‌نشده را بیش از پیش فراهم کرده است (۵). به گونه‌ای که جراحی بطور وسیع و به روش‌های متفاوت برای درمان حاملگی نابه‌جا مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقایسه‌ی بین روش‌های درمانی جراحی شایع، مطالعات ثابت کرده‌اند، سالپنژکتومی تا حدود قابل قبولی احتمال تکرار حاملگی خارج رحمی را کم می‌کند (۹/۹ درصد پس از سالپنژکتومی در مقابل ۱۴/۸ درصد پس از سالپنگوستومی) ولی متعاقباً این روش جراحی، احتمال حاملگی نرمال داخل رحمی را نیز کاهش می‌دهد (۴۹/۳ درصد پس از سالپنژکتومی در مقابل ۵۳٪ پس از سالپنژکتومی) (۶). با این وجود جهت اجتناب از عمل جراحی و حفظ آناتومی تولید مثلی و قدرت باروری فرد، امروزه کانون توجه پزشکان و پژوهشگران به سمت درمان‌های طبی حاملگی نابه‌جا معطوف شده است (۲). از جمله فواید درمان طبی می‌توان موارد زیر را ذکر کرد: ارزان‌تر است، مهارت خاصی برای انجام آن لازم نیست، خطرات بیهوشی و جراحی را ندارد، از صدمات لوله‌ای جلوگیری می‌شود و همچنین اکثر بیماران درمان طبی را به عمل جراحی ترجیح می‌دهند (۷). در مطالعات گوناگون متوتروکسات، کلرید پتاسیم، گلوکز هیپراسمولار، اکتینومایسین D و پروستاگلاندین به عنوان درمان‌های طبی بارداری نابه‌جا مورد استفاده قرار گرفتند و سرانجام طی مطالعات گسترده‌ای که پژوهشگران بر روی متوتروکسات انجام دادند آن را به‌عنوان یک جایگزین بی‌خطر و اثربخش برای درمان طبی بارداری نابه‌جا تأیید

کردند (۸، ۹). متوتروکسات (MTX) آنتاگونیست اسیدفولیک بوده و شدیداً بر علیه تروفوبلاست مؤثر است (۱۰). از متوتروکسات اولین بار تانکا (Tanka) و همکاران در سال ۱۹۸۲ برای درمان طبی حاملگی نابه‌جا (EP) استفاده کردند (۷). MTX به اشکال مختلف در درمان EP به‌کار رفته است، از آن جمله می‌توان به تزریق عضلانی در دوز واحد و چند دوزی، تزریق داخل لوله‌ای و حتی روش خوراکی اشاره کرد (۱۱). عوارض جانبی مهم ناشی از MTX مثل لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، درماتیت و آپلازی مغز استخوان می‌باشد که البته در مقادیر پایینی که برای درمان EP استفاده می‌شود، میزان بروز این عوارض ناچیز و قابل چشم‌پوشی است (۱۲). عوارض جانبی متوتروکسات در پروتکل تزریق چندگانه بیشتر بوده است در حالی که رژیم عضلانی تک‌دوز عوارض کمتری داشته ولی احتمال شکست درمان در آن افزایش می‌یابد. در این میان برخی از پزشکان درمان دو دوز MTX را پیشنهاد می‌کنند تا از درمان چنددوزی، عوارض کمتری داشته باشند (۱۳). این مطالعه در نظر دارد به بررسی مقایسه‌ای تأثیر درمان متوتروکسات به‌صورت تک‌دوز و دودوز در حاملگی نابه‌جای پاره‌نشده بپردازد.

روش

جامعه مورد مطالعه این مطالعه کارآزمایی بالینی (Clinical trial) متشکل از ۸۰ زن مبتلا به حاملگی خارج از رحمی پاره‌نشده بود که طی مدت یک‌سال در بیمارستان آرش شهر تهران بستری و با داروی متوتروکسات تحت درمان طبی قرار گرفتند. بیماران واجد شرایط و دارای معیارهای ورود به مطالعه به‌صورت غیر تصادفی و به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب گردیدند. از بیماران جهت رضایتمندی برای شرکت در این مطالعه رضایت نامه اخذ شد و مشاوره‌ی لازم در مورد نحوه‌ی درمان برای بیماران صورت گرفت. خصوصیات بیماران برای درمان طبی شامل وضعیت همودینامیک پایدار، مطرح نبودن پارگی ناشی از حاملگی خارج رحمی و یا خونریزی حاد داخل شکمی، سطح اولیه کمتر از ۵۰۰۰ و قطر توده حاملگی نابه‌جا تخمین زده شده با سونوگرافی واژینال کمتر از چهار سانتی‌متر، فقدان فعالیت قلب جنین و تمایل به حفظ باروری در آینده بوده است (۱۴). همچنین عملکرد



برای اطمینان از نبود عوارض خونی، کبدی، کلیوی بود نیز استفاده شد. اطلاعات ثبت شده از بیماران هر دو گروه به جدول مادری که بدین منظور تهیه شده بود منتقل و مورد آنالیز آماری با کمک نرم‌افزار SPSS و با روش اندازه‌گیری‌های مکرر (repeated measure) و با استفاده از آزمون تی مستقل دو نمونه‌ای (T-Test) و آزمون مربع کای (Chi-square) و تست دقیق فیشر (Fisher's Exact Test) قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۰ بیمار با حاملگی نابه‌جا تحت درمان طبی با داروی متوترکسات قرار گرفتند. ۴۰ بیمار در گروه تک‌دوز، یک نوبت داروی متوترکسات در روز صفر و ۴۰ بیمار دیگر در گروه دودوز، دو نوبت داروی متوترکسات در روزهای صفر و چهار دریافت کردند. متوسط سنی گروه تک دوز ۳۰/۴۵ سال و در گروه دودوز ۲۹/۸۷ سال بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/64$). متوسط تعداد حاملگی در گروه تک‌دوز ۲/۱ و در گروه دودوز ۲/۰ بار بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. ($P=0/707$) تعداد زایمان در گروه تک دوز و در گروه کاندید دریافت دو دوز از دارو از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P=0/57$). متوسط مدت زمان تا غیرقابل اندازه‌گیری شدن سطح β -HCG در گروه تک دوز ۲۵/۲ روز و در گروه دو دوز ۳۱/۸ روز بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شد ($P=0/142$).

در گروه تک دوز ۱۰ بیمار سابقه‌ای از نازایی داشتند (۲۵٪) و در گروه دو دوز ۱۵ بیمار این سابقه را می‌دادند (۳۷٪/۵) که این مقادیر از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P=0/228$). در گروه تک دوز و دو دوز هر کدام ۹ بیمار با روش های کمک باروری باردار شده بودند (۲۲٪/۵). در گروه تک دوز ۴ بیمار پریودهای نامنظم داشتند (۱۰٪) در حالی که در گروه دو دوز، ۸ بیمار قاعدگی نامنظم داشتند (۲۰٪) که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند (Fisher's Exact Test= $0/348$).

در گروه تک دوز ۲۶ بیمار به درمان پاسخ دادند (۶۵٪) و ۱۴ نفر دچار شکست درمان شدند (۳۵٪) در گروه دو دوز ۳۱ بیمار به درمان جواب دادند (۷۷٪/۵) و ۹ نفر دچار

طبیعی کبد، کلیه و مغز استخوان بیماران نیز ارزیابی شد. اندازه‌ی نمونه این مطالعه براساس مطالعه‌ی دیگری که در سطح جهانی انجام شده است (۱۵) و فرمول آماری مناسب حجم نمونه ۸۰ نفر محاسبه شده است، که بیماران با توجه به معیارهای بالا در دو گروه ۴۰ نفره تقسیم شدند. بیماران بر اساس جدول اعداد اتفاقی در یکی از دو گروه درمانی، شامل درمان تک‌دوز و یا درمان دودوز تحت درمان با متوترکسات قرار گرفتند. در گروه درمان تک‌دوزی، متوترکسات به میزان ۵۰ در روز صفر و به‌صورت تزریق عضلانی و در گروه درمانی دودوزی، متوترکسات به همان میزان ۵۰ و به صورت عضلانی در روزهای صفر و چهار تزریق شد. تیتراژ در روز هفتم چک می‌شد. در هر یک از دو گروه اگر در فردی سطح در روز هفتم حداقل ۱۵ درصد میزان اولیه پایین نیامده بود به‌عنوان شکست درمان تلقی می‌شد. موارد شکست ثبت شدند و برای بیماران مذکور درمان استاندارد حاملگی نابه‌جا پاره‌نشده صورت می‌گرفت به‌گونه‌ای اگر بیمار در گروه تک‌دوز بود دوز دوم داروی متوترکسات و اگر در گروه دودوز بود، دوز سوم متوترکسات داده می‌شد. باتوجه‌به شرایط بالینی بیمار و صلاح دید پزشک در افرادی که دچار شکست درمانی شده بودند، بر حسب نیاز، درمان جراحی نیز انجام گرفت که این موارد نیز ثبت شدند. در کسانی که درمان موفقیت‌آمیز داشتند سطح تا زمانی که دیگر قابل‌اندازه‌گیری نبود (رسیدن سطح پایه‌ی این هورمون در خون افراد به سطحی که در محدوده‌ی نرمال برای افراد غیرباردار می‌باشد)، به‌صورت هفتگی چک می‌شد. با وجود این که دوزهای بالای متوترکسات می‌تواند موجب مهار مغز استخوان، هپاتو توکسیسیته، استوماتیت، آلوسپی و حساسیت به نور خورشید شود، اما خوشبختانه این عوارض در روش‌های درمانی کوتاه‌مدت که در حاملگی نابه‌جا استفاده می‌شود، به‌ندرت رخ می‌دهند. در این میان درد کولیکی شکم در ۲ تا ۳ روز اول درمان با داروی متوترکسات بسیار شایع است به همین علت برای بررسی عوارضی از قبیل درد کولیکی شکم، تهوع و استفراغ حساسیت به نور و موکوزیت از بیمار به‌طور مستقیم در روزهای چهارم و هفتم پرسش به‌عمل می‌آمد. از پرونده‌ی پزشکی بیماران نیز جهت بررسی اطلاعات آزمایشگاهی تکمیلی جهت ارزیابی مواردی که نیاز به بررسی چندین باره‌ی عملکرد کبد، کلیه و مغز استخوان



۱۰ بیمار گروه تک دوز (۲۵٪) و ۱۱ بیمار در گروه دو دوز (۲۷/۵٪) گزارش شد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/799$).

بحث

میزان موفقیت درمان طبی حاملگی ناب‌جا به وسیله متوترکسات در مطالعات مختلف متفاوت و در حدود ۷۱ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۱۶).

مطالعه‌ای در سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۱ روی ۱۵۷ بیمار در عربستان انجام شد و در آن بیماران با EP تحت درمان با MTX در دو گروه با پروتکل‌های درمانی تک‌دوز و دودوز قرار گرفتند میزان موفقیت بین دو گروه قابل مقایسه بود. میزان موفقیت در گروه دو دوز ۸۸/۶ درصد و در گروه تک دوز ۸۲ درصد بود. ($P=0/1$) که همانند مطالعه‌ی حال حاضر تفاوت معناداری بین دو گروه یافت نشد. از طرف دیگر طبق گزارش مطالعه‌ی فوق‌الذکر مدت زمان پیگیری

شکست درمان شدند (۲۲/۵٪) میزان شکست درمان در دو گروه تحت درمان ($SD=35\%$ و $DD=22/5\%$) از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت (Fisher's Exact Test= $0/323$) در گروه تک دوز ۷ بیمار درد شکم حاد جراحی داشتند (۱۷/۵٪) و در گروه دودوز ۳ بیمار درد شکم حاد جراحی داشتند (۷/۵٪) که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (Fisher's Exact Test= $0/311$). در گروه تک‌دوز ۸ بیمار از تهوع و استفراغ شکایت داشتند (۲۰٪) در حالی که در گروه دو دوز ۴ بیمار (۱۰٪) مبتلا به این عارضه شدند، ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری از این جهت بین دو گروه وجود نداشت (Fisher's Exact Test= $0/348$). در گروه تک‌دوز عوارض مخاطی دیده نشد در حالی که در گروه دودوز یک بیمار دچار عوارض مخاطی شده بود. (۲/۵٪) که این میزان نیز از نظر آماری با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P=0/314$). عوارض پوستی در هیچ کدام از ۲ گروه دیده نشد.

جدول شماره ۱- مقایسه‌ی عوارض و اثربخش دو گروه درمانی تک‌دوز و دودوز متوترکسات تراپی

نیاز به جراحی	شکست درمان طبی	تعداد بیمار با عوارض مخاطی	تعداد بیمار با تهوع- استفراغ	تعداد بیمار با درد کولیکی شکم	تعداد بیمار با شکم حاد	پاسخ درمان	تعداد بیمار با سابقه نازایی	تعداد بیمار با قاعدگی نامنظم (غیر قابل پیش بینی)	سطح بتا غیر قابل اندازه گیری (روز)	میانگین میانگین	میانگین سن بیماران	تعداد
۹	(۱۴ بیمار)	۰	۸	۱۰	۷	۶۵٪	۱۰	۴	۲۵/۲	۰/۷	۲/۱	۳۰/۴۵
۸	(۲۲/۵٪ بیمار)	۱	۴	۱۱	۳	۷۷/۵٪	۱۵	۸	۳۱/۸	۰/۶	۲	۲۹/۸۷

تا منفی شدن سطح در گروه دودوز کوتاه‌تر بود ($P=0/001$) که برخلاف نتایج مطالعه‌ی حال حاضر است (۱۷). مطالعه‌ی دیگری در ترکیه در سال ۲۰۱۱ انجام شد که در آن درمان EP با پروتکل تک‌دوز و دودوز مقایسه شد. در آن

در گروه تک‌دوز ۱۴ مورد شکست درمان دیده شد که ۵ نفر تحت درمان دارویی (۱۲/۵٪) قرار گرفتند و ۹ بیمار دیگر جراحی شدند (۲۲/۵٪). در گروه دودوز ۹ مورد شکست وجود داشت. ۱ نفر با درمان دارویی (۲/۵٪) و ۸ بیمار با جراحی درمان شدند (۲۰٪). درد کولیکی شکم در



در بررسی بایی (Bai) که به منظور تعیین عوامل خطر عدم موفقیت درمان با MTX انجام شد بین سن زنان و پاریته با اثربخشی درمان رابطه‌ی وجود نداشت (۲۴).

پژوهشگران در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۱۰۴ زن با تشخیص EP کارآیی رژیم درمانی دودوزی برنامه‌ریزی‌شده را ارزیابی کردند برای ۳ بیمار بارداری داخل رحمی ناموفق مطرح شد و از مطالعه خارج شدند در میان ۱۰۱ زن باقی‌مانده ۸۸ زن درمان موفقیت‌آمیزی داشتند (۸۷ درصد) ۷ زن به دوز سوم و ۵ زن به چهار دوز MTX نیاز پیدا کردند در ۱۳ درصد بیماران (۱۳ مورد از ۱۰۱ بیمار) درمان طبی ناموفق بود که همگی آنان تحت درمان جراحی قرار گرفتند (۲۵).

در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در کشور ترکیه تعداد ۴۵۴ زن طی سال‌های ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۹ با حاملگی نابه‌جا در یک مرکز درمانی بستری شده بودند انجام شده است، در نتیجه‌ی بررسی‌های صورت پذیرفته بر سطح سرمی بیماران در روزهای ۰-۴-۷ این‌طور بیان شده است که افزایش سطح این فاکتور طی روزهای ۰ تا ۴، پیش‌بینی کننده‌ی مناسب و زودرسی برای نیاز بیماران به دریافت دوز دوم MTX می‌باشد و لازم است متخصصان با توجه به افزایش حداقل ۲۰٪ ای سطح این هورمون نسبت به شروع زودتر دوز دوم اقدام نمایند (۲۶).

در یک متاآنالیز و مرور سیستماتیک در سال ۲۰۱۷ که به جهت مقایسه‌ی پروتکل تک‌دوز و دودوز دریافت متوترکسات در حاملگی اکتوپیک و بر داده‌های سه دیتابیس اصلی پزشکی صورت پذیرفت، مشخص شد که همانند مطالعه‌ی فعلی در مرکز درمانی آرش، میزان موفقیت درمان در هر دو پروتکل یکسان بوده است ولیکن به جهت عوارض کمتری که در پروتکل تک‌دوز گزارش شده است، توصیه‌ی نهایی این مطالعه، دریافت متوترکسات مطابق با پروتکل تک‌دوز بوده است (۲۷).

بنابر مطالعات صورت پذیرفته از دیرباز تا کنون، روش درمانی طبی با داروی متوترکسات یک درمان نسبتاً امن، غیر تهاجمی و از همه مهم‌تر با پاسخ درمانی نسبتاً سریع و با موفقیت بالا بوده است. در مطالعه‌ی حاضر ۴۰ بیمار درمان تک‌دوز MTX دریافت کردند که ۱۴ مورد از بیماران دچار شکست درمان شدند (۳۵٪) درحالی که در گروه دو دوز از ۴۰ بیمار، ۹ بیمار به درمان پاسخ ندادند

مطالعه ۴۶ بیمار رژیم تک دوزی و ۴۱ بیمار رژیم دودوزی دریافت کرده بودند میزان موفقیت درمان در گروه تک‌دوز ۸۷ درصد و در گروه دو دوز ۹۰/۲ درصد بود ($P=0/74$) که با نتایج مطالعه‌ی حال حاضر همخوانی دارد (۱۸).

یک تحقیق در سال ۲۰۰۷ در چند مرکز دانشگاهی در آمریکا جهت ارزیابی میزان ایمنی و اثربخشی و رژیم درمانی دو دوز MTX در حاملگی نابه‌جا انجام شد. این مطالعه روی ۱۰۰ بیمار EP صورت گرفت. ۸۷ درصد بیماران با موفقیت درمان شدند و در ۳ درصد بیماران پارگی EP رخ داد. پروتکل درمانی در این مطالعه به خوبی تحمل شده بود و بیشتر عوارضی که گزارش شدند، همانند مطالعه‌ی حال حاضر در بیمارستان آرش خفیف و گذرا بودند (۱۹).

مطالعه‌ی دیگری در این زمینه در سال ۲۰۰۷ در دانشگاه Rize ترکیه روی ۱۲۰ بیمار با EP لوله‌ای انجام شد. در این مطالعه ۵۸ بیمار رژیم چند دوزی و ۶۲ بیمار رژیم تک‌دوزی MTX را دریافت کردند. میزان موفقیت در گروه تک‌دوزی ۸۰/۶ درصد و در گروه چند دوزی ۸۹/۷ درصد بود ($P=0/21$) که با نتایج محققین ما منطبق بوده است (۲۰).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ در دانشگاه Zagreb از نوع آنالیز آماری گذشته‌نگر در ارتباط با میزان ایمنی و موفقیت درمانی پروتکل‌های تک‌دوز و دودوز MTX انجام شد. در این مطالعه ۳۵ بیمار با MTX درمان شدند. ۲۵ نفر تحت درمان تک‌دوز بودند که ۲۴ نفر موفقیت درمان داشتند. ۱۰ بیمار هم درمان دو دوز MTX را تجربه کردند که از میان آن‌ها درمان در ۲ بیمار شکست خورده بود. همچنین در این مطالعه سطح اولیه و پروژسترون در درمان موفقیت آمیز EP به عنوان دو فاکتور مهم موفقیت درمان با MTX معرفی شدند (۲۱).

در یک تحقیق انجام شده در شهر یزد در ایران در سال ۱۳۷۸ از میان ۷۲ بیمار مبتلا به حاملگی نابه‌جا ۴ مورد (۵/۶ درصد) درمان طبی شدند که تنها یک مورد با موفقیت همراه بود و سه بیمار نیاز به جراحی پیدا کردند (۲۲).

در مطالعه‌ی لوپس و همکاران از بین ۱۱۹ بیمار که با MTX درمان طبی شده بودند ۷۰٪ بیماران یک دوز و ۱۱٪ بیماران دو دوز دارو گرفتند که میزان موفقیت ۷۹٪ گزارش شد (۲۳).



آماري وسیع‌تری با درنظر گرفتن متغیرهای بیشتری مانند سن و نژاد و... می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم تهران برای دریافت کد اخلاق و مسئولین بیمارستان آرش برای همکاری در جمع آوری اطلاعات، اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان تضاد منفعی گزارش نکردند.

حمایت مالی

حمایت ملی بری این مطالعه وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی و کد اخلاق

در این مطالعه تمامی ملاحظات اخلاقی رعایت شده و به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است.

(IR.TUMS.MEDICINE.REC.1394.21845)

اخذ رضایت‌نامه از مشارکت‌کنندگان و محرمانه بودن اطلاعات کاملاً رعایت شده است.

References:

1. Gary Cunningham F, Bloom Steven L, Leveno Kenneth J, Williams Obstetrics, 23rd edition, 238, 2010.
2. Fritz Marc A, Speroff Leon, clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth edition, 1381, 2011.
3. Golden TE, Lowson HW, Atrash HK, Surveillance for ectopic pregnancy-United State, 1970-1989, MMWR Surveill SUMM 42:73, 1993.
4. Van Den Eeden SK, Shan G, Bruce C, Glasser M, Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization, Obstet Gynecol 105:1052, 2005.
5. Hoffman BL, Schaffer JI, et al: Williams Gynecology: 209-210, 2012
6. Helen HK, Janis HF. The Fallopian Tube and Ectopic Pregnancy. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Bar Bieri RL, Dunaif A, editors. Kistner Gynecology and Woman Health, 7th ed. London: Mosby, 65-143, 1999.
7. Damario MA, Rock JA, Ectopic Pregnancy. In: Rock JA, Jones HW, editors. Telinde's Operative Gynecology, 9th ed. New York: Lippincott, 507, 2003.
8. Gazvani MR, Emery SJ, Mifepristone and methotrexate: the combination for medical treatment of ectopic pregnancy, Am J Obstet Gynecol 180: 1599, 1999.
9. Stovall TG, Ling FW, Buster GE, Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy, Fertil Steril 51: 453, 1989.
10. Gary Cunningham F, Bloom Steven L, Leveno Kenneth J, Williams Obstetrics, 23rd edition, 247, 2010.
11. Behnamfar F, Yazdani SH, Sakhaee M, Efficacy of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy, In Tehran University of Medical Magazine, vol 65, No 8, 2007.
12. Aflatunian A, The effect of methotrexate in the treatment of unruptured ectopic pregnancy, Research and Scientific Journal of Ardabil university of Medical Sciences and Health service, vol 2, No 8, Jun – Sep 2003.
13. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, et al: Treatment of interstitial ectopic pregnancy with Methotrexate: Report of a successful case. Fertil Steril 37:851, 2012.
14. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall PG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. N Engl J Med 1999; 341: 1974 – 8.

(۲۲/۵٪) که این میزان با اکثر مطالعات انجام شده در سرتاسر دنیا منطبق بوده است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ضمن ارائه‌ی گزارش آماری دقیقی که با مداخله‌ی مستقیم محققین بر روی تعداد ۸۰ بیمار این پروژۀ انجام شده است (جدول شماره ۱)، به بررسی روش‌های درمانی گزارش شده‌ی معتبر در سراسر جهان نیز پرداخته‌ایم و در نتیجه‌ی این بررسی‌ها و مقایسه‌ی آن‌ها با این کارآزمایی بالینی در بیمارستان آرش، معتقدیم که با توجه به عدم وجود تفاوت معنادار آماری در نتیجه‌ی اجرای پروتکل درمانی تک‌دوز با پروتکل دودوز، و باتوجه به عدم وجود عارضه‌ی جدی طبی تهدیدکننده‌ی حیات و یا غیرقابل کنترل در نتیجه‌ی مصرف یک دوز اضافه‌تر از متوترکسات، لازم است که پزشکان باتوجه به شرایط بیمار و از همه مهم‌تر، سطح و سیر تغییرات هورمون در روزهای صفر-چهار و هفت از شروع دارو، نسبت به انتخاب متد درمانی اقدام کنند.

در پایان پیشنهاد محققین این پژوهش به سایر پزشکان و محققین، بررسی مقایسه‌ای این دو پروتکل در جامعه‌ی



15. Guven ES , Dilbaz S , Dilbaz B : Comparision of the effect of sigle-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency : Fertil Steril , 88(5):1288-92,2007.
16. Luciano AA , Roy G , Solima E , Ectopic pregnancy from surgical emergency to medical management . Ann NY Acad Sci . 235 – 54 : 943 , Sep 2001 .
17. Hamed HO , Ahmad SR , Alghasham AA : Comparision of sigle-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy : International Federation of Gynecology and Obstetrics : 67-71 , 116(1):67-71,2011
18. Gungorduk K , Asicioglu O , Yildirim G , et al : Comparision of sigle-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unrupted ectopic pregnancy : J Obstet Gynaecol ,31(4):330-4, 2011
19. Barnhart K , Hummel AC , Sammel MD , et al : Use of 2-dose regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy : Fertil Stril ,87(2):250-6, 2007
20. Guven ES , Dilbaz S , Dilbaz B : Comparision of the effect of sigle-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency : Fertil Steril , 88(5):1288-92,2007
21. Kasum M, Oreskovic S, Jezek D, Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate, University Department of Obstetrics and Gynecology, Zagreb University Hospital Center, 2012.
22. Hajar JT, The Prevalence of Ectopic Pregnancy and It's Possible Causes Among Pregnant Women In Yazd, PhD Thesis University of Medical Sciences Martyr Sadoughi, 2000.
23. Lewis-Bliehall C, Rogers RG, Kammerer-Doak DN, Conway SC, Amaya C, Byrn F. Medical vs. surgical treatment of ectopic pregnancy. J Reprod Med. 46(11):983-8, Nov 2001.
24. Bai SW. Failed methotrexate treatment of cervical pregnancy . J Reprod Med. 47(6): 483-8. Jun 2002.
25. Barnhart K , Hummel AC , Sammel MD , Menon S , Jain J , Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy , Fertil Steril 87: 250 , 2007.
26. REIS YA, Arife AK, Özkan M, Fıratlıgil FB, Dereli ML, Kınay T, Erkaya S. Do the change in β -hCG values between the 0th and 4th day in tubal ectopic pregnancy treatment with a single-dose methotrexate (MTX) protocol, predict the need for a second dose of MTX?, 2023
27. Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018 Jun;141(3):295-303.



Comparison of the Efficacy Rates of Single-Dose and Double-Dose Methotrexate Therapy in Patients with Unruptured Fallopian Tubes' Ectopic Pregnancy Admitted in a Teaching Hospital in Iran; A Clinical Trial

Sana Ahmadi¹, Somayeh Moradpanah², Ali Tavoosian^{*3}

1. General Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Obstetrician and Gynecologist, Assistant Professor, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Andrology Fellowship, Associate Professor, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Type of Article Original Research

Received: 2024/12/25

Accepted: 2025/04/06

***Corresponding Author: Ali Tavoosian,** Andrology Fellowship, Associate Professor, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
TEL: 09123121590

Email:
(alitavoosian@gmail.com)

Abstract

Introduction: This study investigated the single-dose and double-dose methotrexate treatment in non-ruptured ectopic pregnancies, specifically regarding effectiveness and incidence of complications in two treatment groups. If one of these treatments is more efficient and has fewer complications, it will be very helpful in choosing a treatment method.

Methods: Eighty patients were selected using the Convenience sampling method. Patients were randomly divided into two groups of 40. One group was treated with a single dose of methotrexate at a dose of 50 mg/m² on day 0 and the other group was treated with two doses of methotrexate at a dose of 50 mg/m² on days 0 and 4, the drug was administered intramuscularly in both groups. Treatment success in each of the two groups was defined by a β -HCG level on day 7 decreased by at least 15% compared to the initial level. Otherwise, treatment failure was considered.

Results: The treatment success rate in the single-dose group was 65% and in the double-dose group was 77.5%. Although there was a difference in the success rate between the two groups, it was not statistically significant. The treatment failure rate between the two groups was not statistically significant either. The median time to undetectable β -HCG levels was 25.2 days in the single-dose group and 31.8 days in the double-dose group.

Conclusion: Treatment of unruptured ectopic pregnancy with both single-dose and double-dose methotrexate regimens appears to have similar efficacy and safety.

Keywords: B-hCG, Methotrexate, Unruptured Tubal Ectopic Pregnancy

► Please cite this article as: Ahmadi S, Moradpanah S, Tavoosian A. Comparison of the Efficacy Rates of Single-Dose and Double-Dose Methotrexate Therapy in Patients with Unruptured Fallopian Tubes' Ectopic Pregnancy Admitted in a Teaching Hospital in Iran; A Clinical Trial. J Neyshabur Univ Med Sci 2024;12(2):73-80.