

M. Surguci, Tatiana Ivas
UTILIZAREA METOTREXATULUI ÎN SARCINA ECTOPICĂ TUBARĂ
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

SUMMARY

THE USE OF METHOTREXATE FOR TUBAL ECTOPIC PREGNANCY

This article represents a review of specialized literature describing recent data on the use of methotrexate in the medicinal treatment of tubal ectopic pregnancy.

Ectopic pregnancy is a severe gynecological emergency, which can be fatal in case of not having a correctly and quickly established diagnosis, as well as an appropriate intervention. According to the data of literature, the incidence of ectopic pregnancy has significantly increased over the last 20 years, it ranks the top in the structure of the acute gynecological diseases, constituting about 47%. Approximately 95-96% of ectopic pregnancy are implanted in different segments of the fallopian tubes (interstitial, isthmus, ampulla, infundibular) and more frequently in the ampullary portion.

Methotrexate is the first drug that was prescribed for the treatment of tubal ectopic pregnancy without surgery. It is still the mostly used today. Medicinal treatment with methotrexate is indicated to the patients with uncomplicated ectopic pregnancy, hemodynamically stable, with an initial level of β -HGC < 5000 IU / L, inactivity of fetal heart, the diameter of the fetal egg of < 3.5 cm and having minimal symptoms.

About 35% of women with ectopic pregnancy will meet the criteria for a medicinal treatment. For these women, the treatment with variable-dose of methotrexate therapy is as effective as laparoscopic salpingectomy.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Эта статья представляет собой обзор специализированной литературы, которая включает последние данные о медикаментозной терапии метотрексатом внематочной трубной беременности.

Внематочная беременность является серьезным гинекологическим острым состоянием, которое без правильно и быстро установленного диагноза, а также принятия соответствующих мер может привести к летальному исходу. По литературным данным, частота внематочной беременности значительно возросла за последние 20 лет, занимая лидирующую позицию в структуре острых гинекологических заболеваний, и составляет около 47%. Приблизительно 95-96% случаев внематочной беременности имплантируются в разных сегментах фаллопиевых труб (интерстициальный, перешеек, ампулярный, вороночный), наиболее часто – в ампулярном сегменте.

Метотрексат является препаратом первой линии при консервативном лечении внематочной трубной беременности. Он остается на сегодняшний день наиболее широко используемым. Медикаментозное лечение метотрексатом показано пациенткам с неосложненной внематочной беременностью, со стабильной гемодинамикой, с изначальным уровнем бета-ХГЧ < 5000 МЕ / л, отсутствии сердцебиений плода, с максимальным диаметром плода $< 3,5$ см и с минимальной симптоматикой.

Около 35% женщин с внематочной беременностью будут соответствовать критериям для назначения медикаментозного лечения. Медикаментозная терапия метотрексатом в переменных дозах для этого процента женщин является столь же эффективной, как лапароскопическая сальпингэктомия.

Introducere. Sarcina extrauterină (SEU) reprezintă o urgență ginecologică severă care, în lipsa unui diagnostic stabilit corect și rapid, precum și a unei intervenții adecvate, poate fi fatală.

Conform datelor literaturii de specialitate, incidența SEU a crescut considerabil pe parcursul ultimilor 20 de ani, această patologie prelevând în structura afecțiunilor ginecologice acute și constituind circa 47%. [33,11]

Unii autori raportează o dublare sau chiar triplare a incidenței sarcinii ectopice (SE) în ultimele două decenii în diverse regiuni ale globului, chiar și în țările înalt dezvoltate. Conform acestor date, incidența SE este de 12 la 14 pentru 1000 sarcini [33,23]. Alți autori raportează o incidență a sarcinii ectopice de 23,1/1000 de nașteri [33]. Conform unor studii recente incidența SE este estimată în Franța de 20/1000 de nașteri [23,5]. În Marea Britanie, una din 90 (peste 1%) sarcini este o sarcină extrauterină [31].

Aproximativ 95-96 % din SE sunt implantate în diferite segmente ale trompelor uterine (interstițial, istmic, ampular, infundibular), mai frecvent în porțiunea amplară (Fig.1) [33,23,51].

Creșterea frecvenței SE pe parcursul ultimilor 20 de ani este însoțită de o revoluție pe plan diagnostic și terapeutic [3]. Într-adevăr, o gamă mai largă de cunoștințe în ceea ce privește factorii de risc, îmbunătățirea performanțelor în determinarea β -hGC seric și efectuarea examenului USG fac ca SE să nu mai fie un diagnostic de excludere, iar localizarea sa poate fi determinată înainte de a provoca complicații și fără a recurge la laparoscopie. De aceea, din 1982, au fost dezvoltate alternative ale tratamentului chirurgical al SE tubare [4,30].

Actualmente există 3 opțiuni terapeutice în sarcina ectopică tubară cert diagnosticată : *chirurgicală* (laparoscopie sau laparotomie), *expectativă* și *medicamentoasă* [12, 16 33, 34, 47, 51].

Cea mai bogată experiență în tratamentul conservator al sarcinii ectopice tubare s-a acumulat prin utilizarea metotrexatului, care este folosit ca citostatic în tratamentul proceselor trofoblastice proliferative [14, 26].

Metotrexatul este primul preparat prescris în tratamentul nonchirurgical al SE tubare [4, 18]. El rămâne și astăzi preparatul mai des utilizat. Tratamentul medical cu metotrexat este indicat la pacientele cu sarcină extrauterină necomplicată (neruptă), stabile hemodinamic, cu simptomatologie minimă și fără li-

chid intraperitoneal [40,11,36]. Scopul tratamentului medical cu metotrexat în SE tubare este de a distruge țesuturile embrionare care sunt localizate la nivelul trompelor uterine [16,23,29,28,31,36].

Metotrexatul este antagonist al acidului folic care inhibă folatreductaza, enzima care transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, forma activă a acidului folic. Acidul tetrahidrofolic este deosebit de important în sinteza nucleotizilor pirimidinici, astfel este împiedicată sinteza ADN-ului și multiplicarea celulară [18, 48].

Criteriile valide pentru alegerea tratamentului cu metotrexat în sarcina ectopică tubară

Înainte de a prescrie tratamentul cu metotrexat în SE tubară este binevenit să ținem cont de 3 reguli indispensabile [25] :

-Să confirmăm diagnosticul de SE tubară prin investigații clinice și paraclinice.

-Să eliminăm complicațiile SE tubare prin criterii clinice și ecografice pentru a stabili contraindicațiile ginecologice ale metotrexatului.

-Să informăm pacienta despre diagnosticul său, complicațiile care pot apărea propunându-i metodele terapeutice care pot fi accesibile în situația dată.

Au fost elaborate unele criterii de selectare a pacientelor pentru tratamentul cu metotrexat : [14, 33, 39, 21, 51]

- Pacientă hemodinamic stabilă;
 - Pacientă asimptomatică sau cu simptomatologie moderată ;
 - Pacientă dorește păstrarea fertilității;
 - Pacientă fără contraindicații la administrarea de metotrexat;
 - Sarcină tubară intactă;
 - Lipsa activității cardiace fetale;
 - Nivelul inițial al β -hGC < 5000 UI/L ;
 - Diametrul maxim al oului fetal < 3,5 cm;
 - Hemoleucograma, funcția hepatică, funcția renală – valori normale la debutul tratamentului.
- Studiind datele literaturii de specialitate-am pro-

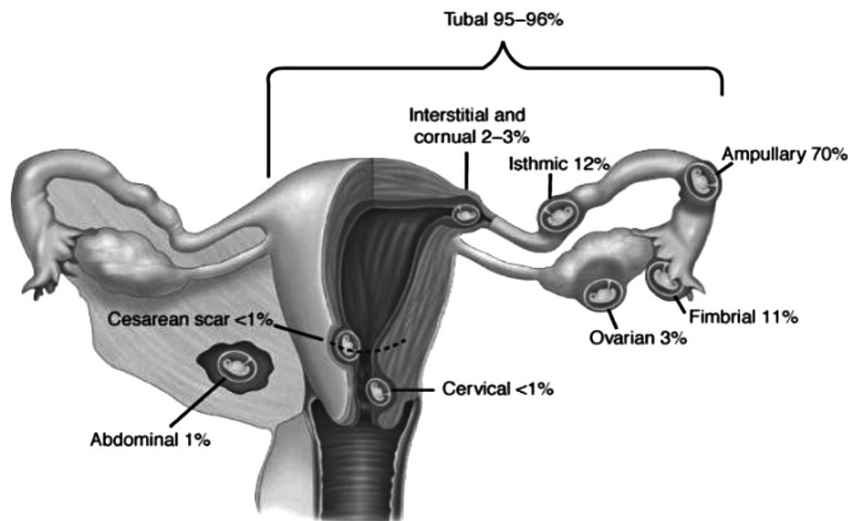


Fig. 1. Sarcina Ectopică : localizare

pus să clasăm criteriile pentru tratamentul cu metotrexat în ordinea importanței lor.

Conform simptomelor.

Evoluția clinică a SE tubare este, în studiile de bază, criteriul major în luarea deciziei de a trata o pacientă cu o sarcină ectopică tubară cu metotrexat. Astfel, numai pacientele asimptomatice sau cu simptomatologie moderată pot beneficia de acest tratament. Datele anamnestice evaluează apariția durerii spontane și cercetează factorii de risc ai SE tubare. Examenul clinic include sistematic evaluarea constantelor (puls, TA, febră) și palparea superficială și profundă a abdomenului pentru a căuta un defans muscular. Metotrexatul nu este recomandat pacientelor ce prezintă simptome sugestive unei complicații hemoragice a SE tubare precum sunt durerile pelvine sau abdominale severe, starea generală nesatisfăcătoare sau pacienta hemodinamic instabilă, ceea ce presupune tratament chirurgical urgent [27,17].

Conform nivelului β-hGC

În studiile clinice randomizate și studiile observaționale de referință, utilizarea metotrexatului a fost limitată la pacientele cu nivelul de β-hCG seric inițial ce nu a depășit 10000 UI/L, dar era de obicei sub 5000 UI/L [17].

În studiul retrospectiv efectuat de către G.H. Lipscomb [25] pentru 350 de paciente cu SE tubară tratate prin administrarea de metotrexat intramuscular, singurul factor de care depinde prognosticul tratamentului este nivelul de β-hCG inițial. Acest nivel este de 4019 UI/L în grupul pacientelor tratate cu succes (320 paciente), contra 13429 UI/L în grupul pacietelor cu eșec la tratament (30 paciente).

În studiile efectuate de către Dilbaz [8], asupra a 58 de paciente, nivelul seric inițial de β-hCG pentru un tratament de succes cu metotrexat este de 3000 UI/L.

În cazul a 238 paciente tratate cu metotrexat, Sagiv [41] regăsește o rată a succesului de 88% când nivelul seric inițial de β-hCG este mai mic de 1000 UI/L, 71% când nivelul seric de β-hCG este între 1000 și 2000 UI/L și numai 59% între 2000 și 3000 UI/L.

Pentru Nowak-Markwitz [32], rata eșecului este mai importantă dacă nivel inițial de β-hCG depășește 1790 UI/L.

În studiul efectuat pentru 81 de paciente, Potter [37] raportează o rată a succesului de 98% pentru un

nivel seric al β-hGC inițial inferior 1000 UI/L, 80% pentru un nivel cupris între 1000 și 4999 UI/L și 38% pentru un nivel superior valorii de 5000 UI/L.

Prin urmare, nivelul seric de β-hCG inițial este un factor major de prognostic pentru succesul tratamentului cu metotrexat , deși existența unui prag dincolo de care tratamentul este ineficient nu este indicat. Putem trage concluzia : cu cât nivelul seric al β-hCG-ului inițial este mai scăzut, cu atât rata succesului este mai importantă.

Conform rezultatelor ultrasonografiei

Prezența hemoperitoneului este o contraindicație în tratamentul SE tubare cu metotrexat datorită riscului de hemoragie persistentă [17].

Prezența activității cardiace fetale, a sacului gestațional vizibil precum și a termenului avansat, conform studiilor efectuate de către Potter [37], sunt factori de risc pentru eșecul tratamentului cu metotrexat în SE tubară.

Totuși, trebuie să ținem cont mereu de faptul că tratamentul cu metotrexat în prezența sarcinii ectopice tubare cu activitate cardiacă fetală este condraindicat din cauza riscului de eșec și al complicațiilor ce pot surveni [17].

Conform antecedentelor

În baza studiilor efectuate de către Lipscomb, pacientele care au suportat o SE tratată medical sau chirurgical prezintă un factor de risc major în eșecul tratamentului cu metotrexat [35]. Astfel, utilizarea metotrexatului ca primă linie nu este recomandată pacientelor cu SE în antecedente supusă oricărui tip de tratament [27].

Conform unui scor preterapeutic

Alegerea tratamentului medicamentos în SE tubară trebuie stabilită și în funcție de scorurile Fernandez și Elito [27,17].

Scorul Fernandez este calculat în funcție de vârsta gestațională, nivelul hCG-ului seric inițial, nivelul progesteronului, prezența durerilor abdominale, dimensiunile hematosalpingelui și prezența hemoperitoneului. Fiecare compartiment este punctat de la 1 la 3. Dacă scorul Fernandez este < 13, rata succesului în administrarea unică a metotrexatului în SE tubară este de 82% la 95%. Tratamentul chirurgical este indicat dacă scorul este ≥ 13 [1, 27].

	1	2	3
Terme (j d'A)	<= 42	<= 49	> 49
hCG (mUI/ml)	<= 1000	<= 5000	> 5000
Progesterone (ng/ml)	<= 5	<= 10	> 10
Douleur	nulle	provoquée	spontanée
Hématosalpynx (cm)	<= 1	<= 3	> 3
Hémopéritoine (cc)	<= 10	<= 100	> 100
Tt Médical si < 13			

Parametri	Grad		
	0	1	2
βhCG	>5.000	1.500-5.000	<1.500
Aspectul ecografic	embrion viu	SG	htx
Talia SG	>3-3,5	2,6-3	<2,5
Doppler color	Risc* crescut	Risc* mediu	Risc* scazut

Scorul Elito se bazează pe patru criterii punctate de la 0 la 2 : nivelul seric de hCG, aspectul ecografic, dimensiunile sacului gestațional și rezultatul Dopplerului color. Conform studiilor efectuate, rata succesului în tratamentul medical cu metotrexat atinge 97% când scorul este mai mare sau egal cu 5 [10].

Modul de acțiune a metotrexatului în sarcina ectopică tubară

Metotrexatul (acidul 4-amino-10-metil-folic) este un antimetabolit al acidului folic, care inhibă nespecific dihidrofolat-reductaza și timidilat-sintetaza, inhibând reducerea dihidrofolatului până la tetrahidrofolat și perturbând sinteza bazelor purinice (adenina și guanina) și o bază pirimidinică (timidina), care sunt necesare pentru sinteza ADN-ului și multiplicarea celulelor. Metotrexatul acționează specific în faza S a ciclului mitozei celulare, dar poate afecta și faza G a ciclului. Țesuturile cu proliferare mai rapidă, de exemplu neoplazic, hematopoietic, fetal, epitelial, mucoasa cavității bucale și intestinale, de asemenea celulele vezicii urinare sunt mai sensibile la preparat [34,21,48].

Câteva studii au fost efectuate privind efectele metotrexatului asupra mucoasei tubare. Testările pe animale au arătat că epitelul tubar nu a fost modificat, dar trebuie de menționat că trompele uterine nu au prezentat nici o patologie [24].

Tratamentul medicamentos al sarcinii ectopice tubare nu este o indicație validă a metotrexatului conform AMED (*Agenția Medicamentului și Dispozitivele Medicale în Republica Moldova*), ANM (*Agenția*

Națională a Medicamentului în România), precum și altor agenții ale Europei, inclusiv ANSM (*L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Franța*). Aceste agenții recomandă metotrexatul pe larg în artrita reumatoidă activă severă la adulți, poliartrita idiopatică juvenilă activă, severă, în cazul când este rezistentă la tratamentul cu remedii antiinflamatoare nesteroidiene, în psoriazisul vulgar sever și generalizat, în special în plăci și în artrita psoriazică la pacienții care nu au răspuns adecvat la alte forme de tratament, precum și în tratamentul maldiilor oncologice [48,51,52,53]. Actualmente, metotrexatul se folosește și în afara acestor indicații, în tratamentul sarcinii ectopice tubare.

Modul de administrare a metotrexatului în sarcina ectopică tubară

Metotrexatul poate fi administrat oral, intravenos, intramuscular sau injectat direct în sacul gestațional sub control laparoscopic în caz de sarcină extrauterină cornuală sau cervicală. Înainte de administrarea tratamentului se impune recoltarea unui set complet de analize, ce cuprinde hemoleucograma, creatinina serică, β -hCG, markerii hepatici, grupa sangvină și Rh [6,22,44].

Literatura privind tratamentul SE tubare este foarte bogată, cu numeroase studii referitoare la eficacitatea diverselor metode de tratament, medicamentoase sau chirurgicale. În aceste studii, protocoalele de utilizare a metotrexatului sunt variate.

Actualmente, două scheme terapeutice sunt posibile, în funcție de doza de administrare.

		Înălțimea, cm														
		70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	
Masa, Kg	10	0.42	0.46	0.50	0.54											
	15	0.49	0.54	0.59	0.64	0.69	0.73	0.77								
	20	0.56	0.62	0.67	0.72	0.78	0.83	0.87	0.92	0.97						
	30	0.66	0.73	0.80	0.86	0.92	0.98	1.04	1.10	1.15	1.21	1.26				
	40					1.04	1.11	1.17	1.24	1.30	1.37	1.43	1.49			
	50							1.29	1.36	1.43	1.50	1.57	1.63	1.70		
	60							1.40	1.47	1.55	1.62	1.69	1.77	1.84	1.91	
	70								1.57	1.65	1.73	1.81	1.89	1.96	2.04	
	80									1.75	1.83	1.92	2.00	2.08	2.15	
	90									1.84	1.93	2.01	2.10	2.18	2.27	
	100									1.92	2.02	2.11	2.20	2.28	2.37	
	110									2.00	2.10	2.19	2.29	2.38	2.47	
	120									2.08	2.18	2.28	2.37	2.47	2.56	
	130									2.15	2.25	2.35	2.45	2.55	2.65	
	140									2.22	2.33	2.43	2.53	2.63	2.73	
	150									2.28	2.39	2.50	2.61	2.71	2.81	
160									2.35	2.46	2.57	2.68	2.79	2.89		

În Republica Moldova administrarea intramusculară în doză unică a metotrexatului este cea mai des folosită metodă în tratamentul sarcinii ectopice tubare. Se administrează 50 mg/m² sau 1mg/kg în doză unică în ziua 1 [38]. Înainte de administrarea injecției

cu metotrexat se recoltează β -hCG seric, apoi se va recolta în zilele 4 și 7 după administrarea metotrexatului. Aproximativ 14-20% din paciente vor necesita repetarea dozei dacă nivelul β -hCG scade cu mai puțin de 15% după prima administrare a preparatului. Se pot

administra maximum 4 doze de metotrexat, iar terapia multiplă va fi însoțită de administrarea concomitentă de acid folic, antagonist al metotrexatului pentru a reduce din efectele adverse severe ce pot apărea la doze multiple de metotrexat [6].

În Franța, schema clasică de tratament constă în administrarea unei doze unice (1mg/kg) de metotrexat, intramuscular. Unele paciente vor necesita repetarea dozei, dacă nivelul β -hCG scade cu mai puțin de 15% , în raport cu nivelul inițial. A doua schemă constă în administrarea de metotrexat în doza de 1mg/kg intramuscular în zilele 0, 2, 4, și 6 , în asociere cu acid folic per os (0,1mg/kg) în zilele 1, 3, 5 și 7 [39,27,35]. Ambele scheme de tratament nu prezintă diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea, iar efectele adverse sunt mult mai accentuate în terapia multiplă [2].

Protocolul actual utilizat în Marea Britanie, în tratamentul SE tubare, constă în administrarea a 4 doze de metotrexat (1mg/kg intramuscular) în zilele 1, 3, 5 și 7 în asociere cu 0,1mg/kg acid folic intramuscular în zilele 2, 4, 6 și 8 [21].

Monitorizarea ulterioară a pacientei este foarte importantă. Evoluția pacientelor tratate medicamentos trebuie monitorizată săptămânal prin dozarea β -hCG în zilele 2 sau 4, 7, 14 iar datele vor fi ulterior comparate cu ajutorul unei curbe de referință (până când nivelul β -hCG scade sub 20 UI/L) și prin control USG. Nu se poate exclude posibilitatea rupturii tubare pe baza scăderii valorii β -hCG, după terapia medicamentoasă [6].

Precauții de administrare și contraindicațiile de utilizare a metotrexatului

Pacientele care vor urma tratamentul cu metotrexat trebuie să-și exprime acordul pentru tratamentul medical prin consimțământ scris, să revină la control la fiecare 6 săptămâni, să nu consume alcool cel puțin 7 zile după terminarea tratamentului, să nu alăpteze, să nu se expună la soare (poate declanșa dermatită), să nu urmeze tratament concomitent cu AINS, aspirină, penicilină, trimetoprim, diuretice, antimalarice, suplimente de acid folic, ciclosporine, retinoizi și să întrerupă activitatea sexuală deoarece poate declanșa ruperea sarcinii ectopice [6, 45].

Conform Protocolului clinic național „Sarcina ectopică” [33] precum și a prevederilor Protocolului „Grossesse extra-utérine” elaborat de CNGOF [39], sunt definite următoarele contraindicații:

- Instabilitate hemodinamică
- Semne de ruptură iminentă (durere abdominală severă și persistentă, hemoperitoneu > de 300 ml)
- Alterări de laborator (trombocitopenie, leucopenie, majorarea nivelului de creatinină și a enzimelor hepatice)
- Imunodeficiență, boală pulmonară activă, ulcer peptic, alcoolism
- Hipersensibilitate individuală la metotrexat

- Gravitate intrauterină în evoluție
- Alaptare
- Refuzul pacientei sau imposibilitate de a efectua procedura
- Acces dificil al pacientei la efectuarea procedurilor medicale intraspitalicești
- β -HGC > 5000 UI/L
- Masă ectopică > de 3,5 cm
- Activitate cardiacă prezentă
- Dorință a contracepției definitive
- Patologie tubară cunoscută ori FIV planificată
- Ineficacitatea terapiei conservatoare
- Scorul Fernandez > 13

Efectele adverse ale metotrexatului

Ca toate medicamentele, metotrexatul poate provoca reacții adverse la unele persoane. Efectele adverse ale metotrexatului pot fi hematologice (leucopenie, anemie, trombocitopenie), digestive (gingivite, stomatite, greață, vomă, anorexie), hepatice (creșterea marcantă a transaminazelor, ciroză sau fibroză hepatică în caz de tratament îndelungat), renale (insuficiența renală, cistite, hematurie), dermatologice (prurit, rash eritematos, fotosensibilitate, alopeție), neurologice (cefalee, somnolență, tulburări de vedere) și respiratorii (pneumonii). Dat fiind faptul că metotrexatul se administrează frecvent intramuscular, efectele secundare pot surveni la nivel local (abces, distrucția țesutului adipos) [21,28, 44, 47,48].

În studiile clinice efectuate în cadrul SE tubare tratate cu metotrexat (*tab. 4*) au fost raportate efecte adverse de gravitate ușoară și de gravitate medie, cele mai frecvente fiind pierderea poftei de mâncare (senzație de greață), vărsături, dureri de stomac, stomatite și creșterea valorilor enzimelor hepatice [29,21]. Menționăm că au fost raportate și cazuri foarte grave, dintre care 2 soldate cu deces, în urma administrării de metotrexat.

Consecințele asupra fertilității

Fertilitatea și riscul unei noi sarcini extrauterine depind de combinația individuală de factori de risc ai pacientei, cum sunt: starea trompelor uterine după o sarcină ectopică sau după o intervenție chirurgicală, vârsta și alți factori de risc.

Există puține studii care ar demonstra consecințele administrării metotrexatului în SE tubară asupra fertilității. Conform unor date, tratamentul cu metotrexat nu are efecte negative asupra funcției ovariene. Dar totuși evoluția ulterioară a pacientelor cu antecedente de sarcină extrauterină este nefavorabilă în majoritatea cazurilor, aproximativ jumătate rămân sterile, iar 15% vor recidiva.

Riscul de recurență pare să fie același, atât pentru tratamentul medical cât și chirurgical [19,28,45].

Un studiu randomizat, evaluând fertilitatea femeilor după tratamentul unei SE tubare a fost publicat de către Fernandez și colab. [13] în 2013. Randomizarea a fost efectuată între tratamentul cu metotrexat și sal-

Efectele adverse raportate în studiile clinice în urma administrării metotrexatului în SE tubară

<i>Recomandări</i>	<i>Vârsta pacientei și antecedente</i>	<i>Doza de administrare</i>	<i>Efectele adverse</i>
Salouage, 2013 [42]	32	75 mg	Aplazie medulară, hiperpigmentarea pielii, insuficiență hepatică, insuficiență renală. Șoc septic urmat de deces.
Kelly et al., 2006 [20]	- Insuficiență renală	50 mg/m ² i/v	Deces în urma administrării de MTX la z20.
Teal, 2006 [46]	- Insuficiență renală	50 mg/m ² i/m	Evoluție favorabilă după 16 zile de reanimare.
Willner et al., 2014 [50]	21 Insuficiență renală	100 mg i/v	Agranulocitoză, trombopenie, erupții cutanate. Evoluție favorabilă.
Gungor Ugurlucan, 2013 [15]	33	75 mg i/m	Pancitopenie, diaree, alopeție, dermatită. Evoluție favorabilă
Dasari et Sagili, 2012 [7]	25 35 kg	50 mg(zilele 1, 3, 5, 7) + acid folic	Pancitopenie, greață, vomă, erupții cutanate. Evoluție favorabilă.
Wackowski et English,, 2010 [49]	26	50 mg i/m	Fototoxicitate 12 h după administrarea de MTX. Evoluție favorabilă.
Straka et al., 2004 [43]	34	75 mg i/m	Reacție de hipersensibilitate (urticarie, edeme ale feței, compresie toracică). Evoluție favorabilă la administrarea de antihistaminice.

pingectomie + metotrexat. Rezultatele obținute timp de 2 ani au arătat că nu există diferențe semnificative nici pentru recidiva unei SE, nici pentru fertilitatea spontană, indiferent care ar fi metoda de tratament.

În următoarea sarcină, efecuaarea ultrasonografiei în termen de la 6 până la 8 SA va confirma faptul că sarcina se dezvoltă în uter. Dacă după o SE femeia nu dorește să rămână gravidă, ea va solicita suplimentar sfatul medicului de familie pentru a alege o metoda potrivită de contracepție [4].

Metotrexatul și tratamentul chirurgical

Aproximativ 35 % dintre femeile cu sarcină extrauterină vor satisface criteriile pentru un tratament medical. La aceste femei, tratamentul cu metotrexat în doză corespunzătoare este la fel de eficace ca salpingectomia laparoscopică (82-95% MTX și 80-92% salpingectomie).

În cazul persoanelor care pot beneficia de tratament medical sau chirurgical, alegerea terapiei trebuie să fie ghidată de preferința pacientei, după o consiliere detaliată cu medicul specialist în ceea ce privește riscurile, beneficiile și prognosticul fiecărui tip de tratament [28].

Abordul minim invaziv, prin administrare de metotrexat, este de preferat datorită:

- convalescenței mai scurte ;
- aspectului economic ;
- stării de bine a pacientei.

Concluzie

Metotrexatul face parte din arsenalul terapeutic în gestionarea sarcinilor ectopice tubare. Cu toate ace-

tea, el nu este lipsit de efecte secundare, iar înainte de a prescrie tratamentul cu metotrexat regulile sale de utilizare trebuie bine definite.

Tratamentul medical cu metotrexat este mai puțin eficace decât tratamentul chirurgical, însă costul său scăzut și prognosticul favorabil privind calitatea vieții pacientelor face această opțiune terapeutică perfect legitimă în tratamentul sarcinii ectopice tubare. Schema de tratament cu o doză unică (50 mg/m²) este cea mai potrivită având în vedere efectele secundare minime.

Contraindicațiile metotrexatului în tratamentul sarcinii ectopice tubare sunt stabile, cu excepția nivelului seric inițial de β -hCG, care nu are o valoare strictă, dar este situat sub 5000 UI/ L. Monitorizarea ulterioară a pacientei este foarte importantă. Evoluția pacientelor tratate medicamentos trebuie monitorizată săptămânal prin determinarea concentrației serice de β -hCG și efectuarea ultrasonografiei.

Succesul tratamentului medicamentos cu metotrexat evită riscul intervenției chirurgicale pe trompa uterină. În același timp, tratamentul medicamentos nu afectează fertilitatea.

Bibliografie

1. **A.Abbara** . Grossesse extra-utérine . Obstet. Gynecol ., 2008
2. **A.Gervaise, H.Fernandez** . Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39S, F17-F24.

3. **A.Gervaise, H.Fernandez.** Le méthotrexate dans le traitement médical des grossesses extra-utérines non rompues. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2003 ; 32 :420-425
4. **A.J.Kelly MRCOG, MC.Sowter MRCOG and J.Trinder MRCOG.** An ectopic pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Published in August 2010 (review date: 2014)
5. **Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS ;** Genève : Organisation mondiale de la Santé.
6. **D.Voicu, O.Munteanu, C.Berceanu, Monica M. Cîrstoiu.** Principii de tratament cu metotrexat al sarcinii extrauterine necomlicate. Secția de Obstetrică- Ginecologie III a Spitalului Universitar de Urgență București 2. Clinica 2 Obstetrică- Ginecologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova.
7. **Dasari P, Sagili H.** Life-threatening complications following multidose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy. *BMJ Case Rep* 2012:2012.
8. **Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A.** Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 2006; 51:87—93
9. **DuBois D, DuBois E.** A formula to estimate the surface area if height and weight be known, *Arch Int Med* 1916, vol17:863-871.
10. **Elito J, Reichmann AP, Uchiyama MN , Camano L.** Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67:75—9.
11. **F.Cunningham , J.Leveno, L.Bloom, Y.Spong, S.Dashe, L.Hoffman, M.Cassey, S.Sheffield.** Williams Obstetrics, 24th edition.
12. **F.Stamatini.** Obstetrica si ginecologie, Vol I , Editura ECINOX, 2003.
13. **Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P , Bouyer J, et al.** Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomi-zed trial. *Hum Reprod* 2013; 28:1247—53.
14. **G.Paladi.** Obstetrică patologică: manual: Vol. 2 . Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: Medicina, 2007.
15. **Gungor Ugurlucan F.** Febrile neutropenia following single dose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy: casereport. *Turkiye Klinikleri Jinekoloji Obstrtrik* 2013; 23:258—60.
16. **H. Fernandez .**Traité de gynécologie. MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION , 2005.
17. **H. Marret, A. Faucnnier, G. Dubernard, H. Misme, L. Lagarce, M. Lesavre, H. Fernandez, C. Mimoun, C. Tourette, S. Curinier, B. Rabishong, A. Agostini.** Etats des lieux et expertise de l'usqge hors AMM du methotrexate en gynécologie- obstétrique : travail du CNGOF. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 , 44 , 230-236.
18. **H. Misme, A. Agostini, G. Dubernard, C. Tourette.** Indications du méthotrexate en gynécologie en dehors du traitement de première intention des grossesses extra-utérines tubaires. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 , 44 , 220-229.
19. **Juneau C, Bates.** Reproductive Outcomes After Medical and Surgical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2012;55(2):455-60.
20. **Kelly H, Harvey D , Moll S.** Acautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:439-41.
21. **L. Lagarce, M.Zenut, P.Laine – Cessac.** Pharmacologie du méthotrexate. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015, 44, 203-211.
22. **L. Mignini.** Interventions en cas de grossesse extra-utérine de localisation tubaire. Commentaire de la BSG (dernière mise à jour : 26 septembre 2007).
23. **L.Marpeau avec la collaboration du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Collège national des Sages-femmes.** Traité d'obstétrique. Editeur MASSON, 2010.
24. **Lecuru.F, Querleu .D, Buchet Bouverne.B, Subtil.D.** The effect of tubal injection of methotrexate on fertility in the rabbit. *Fertil Steril*, 1992; 81 : 422-4.
25. **Lipscomb G.H., McCord M.L, Stovall T.G, Huff G, Portera S.G, Ling F.W.** Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974—8.
26. **Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D.** Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004; 81:1221-4.
27. **M.Lesavre, S.Curinier, P.Capmas, B.Rabischong, H.Fernandez.** Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaire. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 , 44, 212-219.
28. Medical management of ectopic pregnancy. WOMEN AND NEWBORN HEALTH SERVICE. Clinical GUIDELINES. King Edward Memorial Hospital. Perth Western Australia, 2015.
29. Metotrexat. Prospect și informații pentru utilizator, Martie 2012.
30. **Mh. ALAMI , Z. TAZI .** GROSSESSE EXTRA UTÉRINE G.E.U. a propos de 25 cas. Aspects thérapeutiques et revue de la littérature. *Médecine du Maghreb* 1998 n°70.
31. **Mol, F.; Mol, B.W.;** Ankum, W.M.; Van Der Veen, F.; Hajenius, P.J. (2008). “Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis”. *Human Reproduction Update* 14 (4): 309–19. doi:10.1093/humupd/dmn012. PMID 18522946.
32. **Nowak-Markwitz E, Michalak M,Olejniak M,**

Spaczynski M. Cut-off value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 92:1203-7

33. O.Cerनेchi, L.Tihon, L.Stavinskaia. “Sarcina ectopica”. Protocol Clinic National, PCN – 234, Chişinău 2015.

34. P. Barbarino-Monnier. Les traitements médicaux des grossesses extra-utérines. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XXI publié le 3.12.1997.

35. P. Madelenat, F. Goffinet, M. Dreyfus. Prise en charge de la grossesse extra-utérine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 (supplément au n°7): 3S6-3S112.

36. P.Mares, G.Body, E.Darai, D.Luton. Gynécologie-Obstétrique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) , 3ème édition, ELSEVIER MASSON, 2015.

37. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1192—4.

38. Protocol clinic institutional. “Tratamentul sistemic cu metotrexat în sarcina ectopică”.

39. Protocoles en Gynécologie-Obstétrique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, ELSEVIER / MASSON, 2015 .

40. R.Garry, A.Kelly. The management of tubal pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline No.21 , May 2004, Reviewed 2010.

41. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cut-off serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116:101—4.

42. Salouage I. Fatal multiorgan toxicity induced by low dose methotrexate for evacuate an ectopic pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36:871

43. Straka M, Zeringue E , Goldman M. A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1047—8.

44. T. HARVE. La grossesse extra-utérine. Traitement médical : techniques, avantages et inconvénients. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français . Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Volume 2010.

45. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate : report of a successful case. *Fertil Steril*, 1982; 37 : 851-2.

46. Teal SB. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1420—1[author-reply1421].

47. The American Society of Health-System Pharmacists. “Methotrexate”. Retrieved 3 April 2011.

48. V.Ghicavii. Medicamentele – baza farmacoterapiei raşionale. Chişinău, 2013.

49. Wackowski J, English 3rd JC. Atypical methotrexate-induced ultraviolet recall phenomenon during the treatment of ectopic pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:e10-1.

50. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:261—3

51. Хитров М.В., Охапкин М.Б., Ильяшенко И.Н. Внематочная беременность. Ярославль: ЯГМУ, 2003