

УДК 618.3/5+618.14-006.36

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.3>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ: ПРЕПАРАТИ МАЙБУТНЬОЇ ПЕРСПЕКТИВИ

Гарагуля Ірина Степанівна,кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології
Дніпровського державного медичного університету
ORCID: 0009-0000-0256-7658**Василенко Тетяна Василівна,**кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології
Дніпровського державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-2362-2713**Гавриш Людмила Петрівна,**медичний директор з акушерства та гінекології підрозділу № 3
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР**Нурієва Юлія Ігорівна,**лікар-інтерн з акушерства та гінекології підрозділу № 3
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР
ORCID: 0009-0000-4196-4381

Ектопічна вагітність залишається поширеною невідкладною гінекологічною патологією у всьому світі з частотою виникнення 20 на 1000 підтверджених вагітностей. На поточний момент немає єдиного високоефективного консервативного лікування ектопічної вагітності – терапія залежить від локалізації плідного яйця та стану пацієнтки. Відносно високоефективним методом лікування вважається хірургічне втручання, проте наявний істотний ризик розвитку післяопераційних ускладнень та нового випадку ектопічної вагітності. Консервативна терапія полягає у застосуванні метотрексату в однодозовому та багатодозовому режимах. І хоча ефективність лікування метотрексатом є досить високою (за даними багатьох джерел коливається в межах 70–90%), у частини пацієнток відсутня можливість його застосування через розвиток побічних ефектів або невідповідність критеріям призначення препарату. Деякі дослідження вказують на успішне консервативне лікування ектопічної вагітності альтернативними препаратами, до яких належать інгібітори ароматази (летрозол), інгібітори тирозинкіназного домену рецептора епідермального фактора росту (гефітиніб), абсолютний етанол та хлорид калію. Ця стаття аналізує результати консервативного ведення ектопічної вагітності із застосуванням альтернативних препаратів. Варіанти лікування ектопічної вагітності мають залежати від її локалізації. Різні локалізації ектопічної вагітності, а також деякі особливості (високий рівень β -ХГЛ, наявність серцебиття у плода) потребують обрання індивідуального підходу до терапії. Ектопічна вагітність у шийці матки або в рубці після кесаревого розтину є більш доступною для введення місцевих препаратів, які доводять свою ефективність у великій кількості досліджень. Трубна вагітність менш доступна, але нові препарати, включаючи летрозол та гефітиніб (навіть якщо вони використовуються у поєднанні з метотрексатом), можуть знизити кількість небажаних явищ, підвищити ефективність та змінити фактичний золотий стандарт.

Ключові слова: ектопічна вагітність, метотрексат, летрозол, гефітиніб, абсолютний етанол, хлорид калію.

Iryna Harahulya, Tetiana Vasylenko, Havrysh Liudmyla, Yuliia Nuriieva. Modern approaches to the conservative treatment of ectopic pregnancy: drugs for the future perspective

Ectopic pregnancy remains a common emergency gynecological condition worldwide, with an incidence of 20 per 1000 confirmed pregnancies. At the moment, there is no single highly effective conservative treatment for ectopic pregnancy – therapy depends on the location of the ovum and the patient's condition. Surgery is considered a relatively highly effective method of treatment, but there is a significant risk of developing postoperative complications and a new case of ectopic pregnancy. Conservative therapy consists of the use of methotrexate in single-dose and multi-dose regimens. And although the effectiveness of treatment with methotrexate is quite high (according to many sources, it ranges from 70–90%), some patients are unable to use it due to the development of side effects or non-compliance with the criteria for prescribing the drug. Some studies indicate successful conservative treatment of ectopic pregnancy with alternative drugs, which include aromatase inhibitors (letrozole), epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain inhibitors (gefitinib), absolute ethanol, and potassium chloride. This article analyzes the results of conservative management of ectopic pregnancy using alternative drugs. Treatment options for ectopic pregnancy should depend on its location. Different localizations

of ectopic pregnancy, as well as some features (high levels of β -hCG, presence of fetal heartbeat) require the selection of an individual approach to therapy. Ectopic pregnancy in the cervix or in the uterus after cesarean section is more accessible to the administration of topical drugs, which have proven their effectiveness in a large number of studies. Tubal pregnancy is less widely available, but new drugs including letrozole and gefitinib (even when used in combination with methotrexate) may reduce adverse events, improve efficacy, and change the de facto gold standard.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate, letrozole, gefitinib, absolute ethanol, potassium chloride.

На сьогодні ектопічна вагітність залишається поширеною невідкладною гінекологічною патологією у всьому світі і визначається як імплантація плідного яйця за межами порожнини матки [1]. Частота ектопічної вагітності становить 20 на 1000 підтверджених вагітностей [2]. Факторами ризику ектопічної вагітності є: попередній епізод ектопічної вагітності, запальні захворювання органів малого тазу, попередні оперативні втручання на органах малого тазу, застосування внутрішньоматкової контрацепції, застосування допоміжних репродуктивних технологій [3; 4].

Маткова труба є найчастішим місцем прикріплення плідного яйця, а трубна вагітність становить 90% від усіх випадків ектопічної вагітності. Інші 10% ектопічних вагітностей локалізуються в черевній порожнині, шийці матки, яєчниках, інтрамуральній частині маткової труби, широкій зв'язці матки та в рубцях після оперативного втручання на матці [4].

На поточний момент немає єдиного високоефективного консервативного лікування ектопічної вагітності – терапія залежить від локалізації плідного яйця та стану пацієнтки [5]. Відносно високоефективним методом лікування вважається хірургічне втручання, яке полягає у сальпінгектомії під час оперативної лапароскопії, але може підвищувати ризик післяопераційних ускладнень та в майбутньому призвести до нового випадку ектопічної вагітності [6].

Консервативна терапія полягає у застосуванні метотрексату в однодозовому та багатодозовому режимах. І хоча ефективність лікування метотрексатом є досить високою (за даними багатьох джерел коливається в межах 70–90%), у частини пацієнток відсутня можливість його застосування через розвиток побічних ефектів або невідповідність критеріям призначення препарату [6]. Тому є значна потреба в аналізі застосування альтернативних препаратів, які у майбутньому могли б стати новим стандартом лікування.

Метою дослідження є аналіз результатів консервативного ведення ектопічної вагітності із застосуванням альтернативних препаратів.

Матеріали та методи дослідження. Цей огляд включає аналіз досліджень з 2000 по 2022 роки

з баз даних PubMed, Google Scholar і Science Direct.

Результати та обговорення. Летрозол. Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази, який широко застосовується у лікуванні гормонзалежного раку молочної залози. Його дія заснована на інгібуванні перетворення андростендіону та тестостерону на естрон та естрадіол, що призводить до пригнічення вироблення естрогенів [7].

Ідея використання інгібіторів ароматази в лікуванні ектопічної вагітності пов'язана з беззаперечною роллю естрогенів у процесі імплантації та ембріонального розвитку [8]. Більше того, деякі дані вказують на те, що пригнічення ферментів ароматази може призвести до недостатнього впливу прогестерону на підтримання вагітності на ранніх термінах, що пов'язано зі зниженням вироблення естрогену та зменшенням кількості рецепторів прогестерону [9].

Вплив інгібіторів ароматази на вагітність почав вперше вивчатися у 1996 році на тваринних моделях, у яких було порушено ранній розвиток ембріона [10] та збереження вагітності було неможливим. Введення фазрозолу або тамоксифену на ранній лютеїновій фазі мавпам, яким було дозволено спаровуватися, запобігло імплантації, і це було пов'язано з порушенням запліднення або дефектним розвитком ембріона [10]. У 2000 році було проведено повторне дослідження на приматах із застосуванням інгібіторів ароматази, де тільки 12 із 24 досліджуваних бабуїнів вдалося зберегти вагітність [11].

Kochhar et al. у 2021 році описав випадок ектопічної вагітності у 28-річної жінки після двох кесаревих розтинів [12]. На 11-му тижні вагітності жінка повідомила про нерегулярні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, тупий біль у нижніх відділах живота, який був присутній протягом 3 тижнів, і запаморочення. Встановлено, що рівень β -ХГЛ становить 1525,51 мМЕ/мл. Діагноз трубної ектопічної вагітності підтверджено ультразвуковим дослідженням. Пацієнтці було призначено летрозол у сумарній дозі 7,5 мг (3 таблетки по 2,5 мг) перорально 1 раз на добу протягом 4 діб, а потім по 5 мг щодня протягом 3 діб. Ефективність лікування визначали за вимірюванням β -ХГЛ та за

допомогою трансвагінального УЗД. Рівень β -ХГЛ на 4-й день терапії становив 367,2 мМЕ/мл, на 7-й день – 123 мМЕ/мл, що вказувало на значну ефективність лікування. За даними УЗД вільна рідина відсутня, зменшення в діаметрі гіперехогенної маси в ділянці правих придатків [13].

Mitwally et al. у 2020 році провели нерандомізоване клінічне дослідження щодо оцінки впливу летрозолу на ектопічну вагітність порівняно з метотрексатом [13]. Для цього 42 пацієнтки з підтвердженою непорушеною трубною вагітністю було розподілено на 3 групи (по 14 жінок в кожній). Контрольній групі була проведена сальпінгектомія; дві інші групи отримували метотрексат (одна внутрішньом'язова ін'єкція 50 мг/м²) та летрозол (5 мг щодня перорально протягом 10 діб) окремо. Рівень β -ХГЛ вимірювали чотири рази: у перший день лікування, а також на 4-й, 7-й та 14-й день після початку терапії. Також з метою оцінки побічних ефектів, спричинених метотрексатом та летрозолом, у 1-й та 7-й день лікування був визначений рівень гемоглобіну та тромбоцитів, ферментів печінки та рівень антиміюллерового гормону (АМГ). Повністю усунути ектопічну вагітність вдалося у 86% пацієнток обох груп дослідження. У перший день консервативного лікування суттєвої різниці в рівнях β -ХГЛ у двох групах не було, тоді як на 4-й та 7-й день у пацієнток з групи терапії летрозолом спостерігався значно нижчий рівень β -ХГЛ порівняно з групою терапії метотрексатом. Також у групі терапії метотрексатом автори спостерігали зниження рівня гемоглобіну та тромбоцитів, а також підвищення рівня печінкових ферментів, що вказує на гепатотоксичність та мієлосупресивність препарату. Натомість летрозол не впливав на вищезазначені параметри. Летрозол також не впливав на рівень АМГ через 3 місяці після лікування, тоді як метотрексат знижував його, але результат не є статистично значущим [13].

У 2022 році Nabil El-Sayed et al. опублікували результати нерандомізованого клінічного дослідження за участю 50 пацієнток з підтвердженою непорушеною трубною вагітністю, середній вік яких становив 28 років [14]. Пацієнтки були поділені на дві групи: одну лікували летрозолом по 2,5 мг двічі на день перорально протягом 10 діб, а іншу – метотрексатом у дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово одноразово. Результати досліджень показують, що обидва методи лікування були однаково ефективними з рівнем успіху в 86%, при цьому концентрація β -ХГЛ знижувалася швидше у жінок, які отримували летрозол [14].

Гефітиніб. Гефітиніб є інгібітором тирозинкіназного домену рецептора епідермального фактора росту (EGFR), який блокує шляхи росту, контрольовані цим рецептором [15]. Натепер цей препарат широко використовується для лікування недрібноклітинного раку легень [16].

Перші заяви щодо можливості застосування гефітинібу у лікуванні ектопічної вагітності з'явилися у 2013 році, коли Nilsson et al. провели доклінічне дослідження з використанням цього препарату [17]. Спроба використовувати гефітиніб була мотивована попередніми повідомленнями про високу експресію EGFR у плацентарній тканині порівняно з іншими доброякісними тканинами, а також залежністю зростання плацентарних клітин від EGFR-опосередкованих шляхів [18; 19].

Результати вищезазначеного дослідження показали, що зростання плацентарних клітин *in vitro* найбільш ефективно пригнічувалося у разі комбінованого застосування гефітинібу та метотрексату порівняно з роздільним введенням цих речовин. Більше того, аналогічні спостереження, що передбачають ефективне поєднання цих двох препаратів, були продемонстровані на тваринних моделях. Таким чином, спільне застосування гефітинібу та метотрексату у імунодефіцитних мишей з імплантованими ксенотрансплантатами плацентарних клітин людини призводило до більшого зменшення обсягу ксенотрансплантатів порівняно з роздільним застосуванням цих препаратів. Окрім того, у імунокомпетентних мишей застосування комбінованої терапії призводило до резорбції плода вдвічі частіше, ніж монотерапія метотрексатом або гефітинібом [17].

У першому нерандомізованому клінічному дослідженні 2013 року Skubisz et al. проаналізували комбіновану терапію гефітинібом та метотрексатом у 12 пацієнток з підтвердженою ектопічною вагітністю [20]. Діапазон β -ХГЛ до лікування становив від 1000 до 3000 МО/л. Схема лікування полягала в однодозовому внутрішньом'язовому введенні метотрексату з розрахунку 50 мг/м² та прийомі гефітинібу по 250 мг перорально щодня протягом 7 діб. Ефективність терапії оцінювалася шляхом порівняння швидкості зниження β -ХГЛ у цій групі пацієнток з ретроспективною групою, якій призначався лише метотрексат. За результатами дослідження середній час повного усунення ектопічної вагітності у комбінованій терапії на 34% коротший порівняно з монотерапією. Проте були виявлені побічні реакції – вугровий висип (у 8 пацієнток, 67%) та діарея (у 5 пацієнток, 42%),

що вказало на необхідність проведення додаткових досліджень [20].

Наступне клінічне дослідження Skubisz et al. було проведено у 2018 році за участю більшої групи з 28 пацієток, які мали більш варіабельний діапазон β -ХГЛ до початку лікування – від 1000 до 10 000 МО/л [21]. Схема застосування препаратів порівняно з минулим дослідженням не змінилася [20]. Ефективність комбінованої терапії становила 86%, тобто 24 пацієтки були успішно проліковані без необхідності у хірургічному втручанні. Як і в раніше згаданому дослідженні [20], не спостерігалось серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням гефітинібу, окрім вугрового висипу та діареї. Достатня ефективність у групі з високим рівнем β -ХГЛ дозволяє припустити, що цей метод можна використовувати у разі ектопічної вагітності, що характеризується вищими рівнями β -ХГЛ [21].

Ектопічна вагітність, розташована за межами маткової труби, є серйозною проблемою для вибору методу лікування [22]. У 2014 році Horne et al. опублікували серію випадків ектопічної вагітності нетипової локалізації [23]. Всього в дослідження було включено 8 пацієток: 5 жінок – з інтерстиціальною ектопічною вагітністю, 3 жінки – з ектопічною вагітністю в рубці після кесаревого розтину. Діапазон β -ХГЛ до початку лікування становив від 2458 до 48550 МО/л. Комбінація метотрексату та гефітинібу виявилася ефективною і всі ектопічні вагітності були успішно проліковані. Як і попередніх дослідженнях, серйозних побічних ефектів зазначено не було [23].

У 2018 році May et al. розробили протокол багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження щодо оцінки ефективності комбінованої терапії, що включає гефітиніб та метотрексат [24]. У майбутньому ці результати стануть вирішальними у щоденному клінічному застосуванні такої схеми, оскільки кількість включених пацієнтів є значно більшою (328 пацієток), ніж у попередніх клінічних дослідженнях [24].

На підставі проаналізованих досліджень можна зробити висновок, що гефітиніб у комбінації з метотрексатом підвищує швидкість повного усунення ектопічної вагітності і знижує ризик потенційного хірургічного втручання. Особливо це стосується ектопічних вагітностей нетипової локалізації та з високим рівнем β -ХГЛ. Однак застосування такого методу повинно включати деякі обмеження, позаяк на сьогодні не існує

єдиного масштабного дослідження. Більше того, є повідомлення про те, що застосування гефітинібу у лікуванні раку легень пов'язане з деякими серйозними побічними реакціями, такими як гепатотоксичність та інтерстиціальні захворювання легень. При цьому ризик виникнення інтерстиціального захворювання значно підвищується за наявності у пацієнта патології легень [25; 26]. Через такий зв'язок було виключено групи ризику з вищезазначених досліджень [20; 21; 22]. Таким чином, у майбутньому важливо враховувати ризик виникнення тяжких побічних ефектів, щоб скласти критерій виключення пацієнтів.

Абсолютний етанол. Ефект введення абсолютного етанолу у лікуванні ектопічної вагітності заснований на швидкому руйнуванні хоріонічної тканини, що оточує плодове яйце, за механізмом дегідратації [27].

Перше клінічне дослідження застосування абсолютного етанолу у терапії ектопічної вагітності було проведено Kaijima et al. у 2006 році в групі з 69 пацієток, у яких така патологія виникла в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій [27]. За результатами виявлено, що у 60 успішно пролікованих випадках (87%) рівень β -ХГЛ у сироватці знизився на 10–30% через дві години після ін'єкції. З них 46 випадків були ефективними у разі одноразової ін'єкції, а період напіввиведення β -ХГЛ був досягнутий протягом 4 днів у 45 випадках. У 56 випадках (включаючи повторне введення) рівень β -ХГЛ у сироватці знизився до 20 мМО/мл протягом 20 днів. В інших 9 випадках спостерігалися фізичні проблеми, які ускладнювали введення препарату – лейоміома матки (3 випадки), кісти ендометрію (1 випадок), масивний злуковий процес органів малого тазу (4 випадки) та двостороння трубна ектопічна вагітність (1 випадок). Лікування не виявило побічних ефектів та могло проводитися амбулаторно без анестезії [27].

Аналогічний рівень ефективності терапії (91,7%) спостерігався у дослідженні 242 пацієток, проведеному Osada et al. у 2020 році. Більше того, вони продемонстрували загальну ефективність введення абсолютного етанолу у разі ектопічної вагітності із серцебиттям плода [28].

Kakinuma et al. у 2022 році надали результати лікування 2 пацієток, у яких була виявлена ектопічна вагітність у шийці матки внаслідок допоміжних репродуктивних технологій [29]. Пацієнткам застосовували трансвагінальні локальні ін'єкції абсолютного етанолу під контролем УЗД. В обох випадках лікування пройшло успішно та

без ускладнень. Автори підкреслюють, що місцеві ін'єкції абсолютного етанолу можуть допомогти уникнути ускладнень, пов'язаних з терапією метотрексатом або емболізацією маткових артерій, та є варіантом для пацієнок, які бажають зберегти фертильність [29].

Також цей метод може також мати задовільний ефект під час лікування гетеротопічної вагітності. У дослідженні Liu et al. 2019 року було представлено 5 випадків гетеротопічної вагітності, 4 з яких успішно проліковано за допомогою місцевого введення абсолютного етанолу [30].

З 2019 по 2021 рік була представлена серія успішних досліджень щодо ефективності застосування ін'єкцій абсолютного етанолу у лікуванні ектопічної вагітності в рубці після кесаревого розтину [31; 32; 33].

Майже всі дослідження, в яких обговорювалося використання ін'єкцій абсолютного етанолу, представили послідовні результати, що наголошують на суттєвих перевагах цієї моделі лікування, включаючи низький ризик зараження завдяки антисептичним властивостям етанолу; швидкий ефект, який можна спостерігати вже за дві години після прийому, та низькі витрати на застосування.

Хлорид калію. КСІ викликає зупинення серцевої діяльності ембріона або плода, і отже, загибель плода [34].

У 1997 році Godin et al. повідомили про успішне лікування однієї пацієнтки з ектопічною вагітністю в рубці після кесаревого розтину місцевим застосуванням КСІ та метотрексату [34].

У дослідженні, проведеному Agarwal et al., було описано 11 пацієнок з ектопічною вагіт-

ністю в рубці після кесаревого розтину. У 3 з цих пацієнок спостерігалася серцева діяльність плода, тому було вирішено проводити лікування місцевим введенням КСІ та метотрексату. Іншим 4 пацієнткам було проведено оперативне втручання через гемодинамічну нестабільність або лікування метотрексатом. У групі, що отримувала КСІ та метотрексат, у двох пацієнок розвинулася артеріовенозна мальформація матки, а одна пройшла лікування без ускладнень [35].

В описі випадку Petousis et al. була одна пацієнтка з ектопічною вагітністю в шийці матки, яку лікували внутрішньом'язовою та внутрішньоамніотичною ін'єкцією метотрексату та КСІ відповідно. Лікування було ефективним, жодних інших втручань не проводилося [36].

Висновки. З огляду на це дослідження можна зробити висновок, що варіанти лікування ектопічної вагітності мають залежати від її локалізації. Різні локалізації ектопічної вагітності, а також деякі особливості (високий рівень β -ХГЛ, наявність серцебиття у плода) потребують обрання індивідуального підходу до терапії.

Ектопічна вагітність у шийці матки або в рубці після кесаревого розтину є більш доступною для введення місцевих препаратів, які доводять свою ефективність у великій кількості досліджень. Трубна вагітність менш доступна для введення місцевих препаратів, але нові препарати, включаючи летрозол та гефітиніб (навіть якщо вони використовуються у поєднанні з метотрексатом), можуть знизити кількість небажаних явищ, підвищити ефективність та змінити фактичний золотий стандарт.

ЛІТЕРАТУРА

1. Marion L.L., Meeks G.R. Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012. № 55. P. 376–386. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182516d7b.
2. Brady P.C. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017. № 72. P. 618–625. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492.
3. Li C., Zhao W.-H., Zhu Q., Cao S.-J., Ping H., Xi X., Qin G.-J., Yan M.-X., Zhang D., Qiu J., et al. Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. № 15. P. 187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1.
4. Dolinko A.V., Vrees R.A., Frishman G.N. Non-Tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018. № 25. P. 287–296. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.008.
5. Alkatout I., Honemeyer U., Strauss A., Tinelli A., Malvasi A., Jonat W., Mettler L., Schollmeyer T. Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013. № 68. P. 571–581. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdbeb.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013. № 100. P. 638–644. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013.
7. Requena A., Herrero J., Landeras J., Navarro E., Neyro J.L., Salvador C., Tur R., Callejo J., Checa M.A., Farré M., et al. Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2008. № 14. P. 571–582. doi: 10.1093/humupd/dmn033.
8. Bonney R.C., Franks S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. № 4. P. 207–231. doi: 10.1016/S0950-351X(05)80048-5.
9. Mitwally M.F., Hozayen W.G., Hassanin K.M., Abdalla K.A., Abdalla N.K. Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.* 2020. № 114. P. 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.

10. Moudgal N.R., Shetty G., Selvaraj N., Bhatnagar A.S. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1996. № 50. P. 69–81.
11. Albrecht E.D., Aberdeen G.W., Pepe G.J. The Role of Estrogen in the Maintenance of Primate Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. № 182. P. 432–438. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70235-3.
12. Kochhar N., Reena D., Prateek S., Chawla L. Resolution of chronic ectopic pregnancy with letrozole. *Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2021. № 5. P. 341–342. doi: 10.33545/gynae.2021.v5.i1f.834.
13. Mitwally M.F., Hozayen W.G., Hassanin K.M., Abdalla K.A., Abdalla N.K. Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.* 2020. № 114. P. 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.
14. Nabil El-Sayed A., A Sultan M., M Taha E.S. Compared study between the use of ietrozole and methotrexate for the medical treatment of early suspicious undisturbed tubal ectopic pregnancy. *Al-Azhar Med. J.* 2022. № 51. P. 851–860. doi: 10.21608/amj.2022.230453.
15. Herbst R.S., Fukuoka M., Baselga J. Gefitinib – A Novel Targeted Approach to Treating Cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2004. № 4. P. 956–965. doi: 10.1038/nrc1506.
16. Onn A., Tsuboi M., Thatcher N. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Perspective on the Recent Advances and the Experience with Gefitinib. *Br. J. Cancer.* 2004. № 91. P. 11–17. doi: 10.1038/sj.bjc.6602062.
17. Nilsson U.W., Johns T.G., Wilmann T., Kaitu'u-Lino T., Whitehead C., Dimitriadis E., Menkhorst E., Saglam B., Gao Y., Greenall S.A., et al. Effects of Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, on Human Placental Cell Growth. *Obstet. Gynecol.* 2013. № 122. P. 737–744. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1ba56.
18. Su A.I., Cooke M.P., Ching K.A., Hakak Y., Walker J.R., Wiltshire T., Orth A.P., Vega R.G., Sapinoso L.M., Moqrich A., et al. Large-Scale Analysis of the Human and Mouse Transcriptomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. № 99. P. 4465–4470. doi: 10.1073/pnas.012025199.
19. Wu C., Orozco C., Boyer J., Leglise M., Goodale J., Batalov S., Hodge C.L., Haase J., Janes J., Huss J.W., et al. BioGPS: An Extensible and Customizable Portal for Querying and Organizing Gene Annotation Resources. *Genome Biol.* 2009. № 10. P. R130. doi: 10.1186/gb-2009-10-11-r130.
20. Skubisz M.M., Horne A.W., Johns T.G., Nilsson U.W., Duncan W.C., Wallace E.M., Critchley H.O.D., Tong S. Combination Gefitinib and Methotrexate Compared with Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013. № 122. P. 745–751. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a14cfb.
21. Skubisz M.M., Tong S., Doust A., Mollison J., Johns T.G., Neil P., Robinson M., Bhattacharya S., Wallace E., Krzys N., et al. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum HCG 1000–10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *eBioMedicine.* 2018. № 33. P. 276–281. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.017.
22. Long Y., Zhu H., Hu Y., Shen L., Fu J., Huang W. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 2020:CD011174. doi: 10.1002/14651858.cd011174.pub2.
23. Horne A.W., Skubisz M.M., Tong S., Duncan W.C., Neil P., Wallace E.M., Johns T.G. Combination Gefitinib and Methotrexate Treatment for Non-Tubal Ectopic Pregnancies: A Case Series. *Hum. Reprod.* 2014. № 29. P. 1375–1379. doi: 10.1093/humrep/deu091.
24. May J., Duncan C., Mol B., Bhattacharya S., Daniels J., Middleton L., Hewitt C., Coomarasamy A., Jurkovic D., Bourne T., et al. A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial of Combination Methotrexate and Gefitinib versus Methotrexate Alone to Treat Tubal Ectopic Pregnancies (GEM3): Trial Protocol. *Trials.* 2018. № 19. P. 643. doi: 10.1186/s13063-018-3008-6.
25. Hsiue E.H.-C., Lee J.-H., Lin C.-C., Yang J.C.-H. Safety of Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016. № 15. P. 993–1000. doi: 10.1080/14740338.2016.1192605.
26. Cohen M.H., Williams G.A., Sridhara R., Chen G., McGuinn W.D., Morse D., Abraham S., Rahman A., Liang C., Lostritto R., et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) Tablets. *Clin. Cancer Res.* 2004. № 10. P. 1212–1218. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0564.
27. Kaijima H., Osada H., Kato K., Segawa T., Takehara Y., Teramoto S., Kato O. The Efficacy and Safety of Managing Ectopic Pregnancies with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injections of Absolute Ethanol. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006. № 23. P. 293–298. doi: 10.1007/s10815-006-9037-1.
28. Osada H., Teramoto S., Kaijima H., Segawa T., Nagaishi M., Shozu M., Kato K. Managing Ectopic Pregnancies by Targeting Chorionic Villi with a Transvaginal Injection of Ethanol into the Lacunar Space. *Biomedicines.* 2020. № 8. P. 202. doi: 10.3390/biomedicines8070202.
29. Kakinuma T., Kakinuma K., Matsuda Y., Ohwada M., Yanagida K., Kaijima H. Ultrasound-guided local ethanol injection for fertility-preserving cervical pregnancy accompanied by fetal heartbeat: Two case reports. *World J. Clin. Cases.* 2022. № 10. P. 3587–3592. doi: 10.12998/wjcc.v10.i11.3587.
30. Liu C., Jiang H., Ni F., Liu Y., Zhang W., Feng C. The Management of Heterotopic Pregnancy with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injection of Absolute Ethanol. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2019. № 8. P. 149–154. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_4_19.
31. Lu F., Liu Y., Tang W. Successful Treatment of Cesarean Scar Pregnancy with Transvaginal Injection of Absolute Ethanol around the Gestation Sac via Ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. № 19. P. 312. doi: 10.1186/s12884-019-2468-3.
32. Kakinuma T., Kakinuma K., Matsuda Y., Yanagida K., Kaijima H., Ohwada M. Successful conservative treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with local injections of absolute ethanol. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2021. № 10. P. 132–134. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_125_19.

33. Osada H., Teramoto S., Kaijima H., Segawa T., Miyauchi O., Nagaishi M., Shozu M., Kato K., Gomel V. A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019. № 26. P. 129–134. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.021.
34. Godin P.-A., Bassil S., Donnez J. An Ectopic Pregnancy Developing in a Previous Caesarian Section Scar. *Fertil. Steril.* 1997. № 67. P. 398–400. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81930-9.
35. Agarwal N., Gainer S., Chopra S., Rohilla M., Prasad G., Jain V. The Management of Scar Ectopic: A Single-Center Experience. *Cureus.* 2021. № 13. P. e15881. doi: 10.7759/cureus.15881.
36. Petousis S. Conservative Management of Cervical Pregnancy with Intramuscular Administration of Methotrexate and KCl Injection: Case Report and Review of the Literature. *World J. Clin. Cases.* 2015. № 3. P. 81. doi: 10.12998/wjcc.v3.i1.81.

REFERENCES

1. Marion, L.L., Meeks, G.R. (2012). Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(2), 376–386. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182516d7b.
2. Brady, P.C. (2017). New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 72(10), 618–625. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492.
3. Li, C., Zhao, W.-H., Zhu, Q., Cao, S.-J., Ping, H., Xi, X., Qin, G.-J., Yan, M.-X., Zhang, D., Qiu, J., et al. (2015). Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 15, 187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1.
4. Dolinko, A.V., Vrees, R.A., Frishman, G.N. (2018). Non-Tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 25(2), 287–296. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.008.
5. Alkatout, I., Honemeyer, U., Strauss, A., Tinelli, A., Malvasi, A., Jonat, W., Mettler, L., Schollmeyer, T. (2013). Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 68(8), 571–581. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdeb.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2013). Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 100(3), 638–644. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013.
7. Requena, A., Herrero, J., Landeras, J., Navarro, E., Neyro, J.L., Salvador, C., Tur, R., Callejo, J., Checa, M.A., Farré, M., et al. (2008). Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 14(6), 571–582. doi: 10.1093/humupd/dmn033.
8. Bonney, R.C., Franks, S. (1990). The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 4(2), 207–231. doi: 10.1016/S0950-351X(05)80048-5.
9. Mitwally, M.F., Hozayen, W.G., Hassanin, K.M., Abdalla, K.A., Abdalla, N.K. (2020). Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, 114(2), 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.
10. Moudgal, N.R., Shetty, G., Selvaraj, N., Bhatnagar, A.S. (1996). Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 50, 69–81. PMID: 8984190.
11. Albrecht, E.D., Aberdeen, G.W., Pepe, G.J. (2000). The Role of Estrogen in the Maintenance of Primate Pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 182(2), 432–438. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70235-3.
12. Kochhar, N., Reena, D., Prateek, S., Chawla, L. (2021). Resolution of chronic ectopic pregnancy with letrozole. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 5(1), 341–342. doi: 10.33545/gynae.2021.v5.i1.f.834.
13. Mitwally, M.F., Hozayen, W.G., Hassanin, K.M., Abdalla, K.A., Abdalla, N.K. (2020). Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, 114(2), 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.
14. Nabil El-Sayed, A., A Sultan, M., M Taha, E.S. (2022). Compared study between the use of letrozole and methotrexate for the medical treatment of early suspicious undisturbed tubal ectopic pregnancy. *Al-Azhar Medical Journal*, 51, 851–860. doi: 10.21608/amj.2022.230453.
15. Herbst, R.S., Fukuoka, M., Baselga, J. (2004). Gefitinib – A Novel Targeted Approach to Treating Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(12), 956–965. doi: 10.1038/nrc1506.
16. Onn, A., Tsuboi, M., Thatcher, N. (2004). Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Perspective on the Recent Advances and the Experience with Gefitinib. *British Journal of Cancer*, 91(2), 11–17. doi: 10.1038/sj.bjc.6602062.
17. Nilsson, U.W., Johns, T.G., Wilmann, T., Kaitu'u-Lino, T., Whitehead, C., Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saglam, B., Gao, Y., Greenall, S.A., et al. (2013). Effects of Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, on Human Placental Cell Growth. *Obstetrics & Gynecology*, 122(4), 737–744. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1ba56.
18. Su, A.L., Cooke, M.P., Ching, K.A., Hakak, Y., Walker, J.R., Wiltshire, T., Orth, A.P., Vega, R.G., Sapinoso, L.M., Moqrich, A., et al. (2002). Large-Scale Analysis of the Human and Mouse Transcriptomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(7), 4465–4470. doi: 10.1073/pnas.012025199.
19. Wu, C., Orozco, C., Boyer, J., Leglise, M., Goodale, J., Batalov, S., Hodge, C.L., Haase, J., Janes, J., Huss, J.W., et al. (2009). BioGPS: An Extensible and Customizable Portal for Querying and Organizing Gene Annotation Resources. *Genome Biology*, 10, R130. doi: 10.1186/gb-2009-10-11-r130.
20. Skubisz, M.M., Horne, A.W., Johns, T.G., Nilsson, U.W., Duncan, W.C., Wallace, E.M., Critchley, H.O.D., Tong, S. (2013). Combination Gefitinib and Methotrexate Compared with Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 122(4), 745–751. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a14cfb.
21. Skubisz, M.M., Tong, S., Doust, A., Mollison, J., Johns, T.G., Neil, P., Robinson, M., Bhattacharya, S., Wallace, E., Krzys, N., et al. (2018). Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum HCG 1000–10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *eBioMedicine*, 33, 276–281. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.017.

22. Long, Y., Zhu, H., Hu, Y., Shen, L., Fu, J., Huang, W. (2020). Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020:CD011174. doi: 10.1002/14651858.cd011174.pub2.
23. Horne, A.W., Skubisz, M.M., Tong, S., Duncan, W.C., Neil, P., Wallace, E.M., Johns, T.G. (2014). Combination Gefitinib and Methotrexate Treatment for Non-Tubal Ectopic Pregnancies: A Case Series. *Human Reproduction*, 29(7), 1375–1379. doi: 10.1093/humrep/deu091.
24. May, J., Duncan, C., Mol, B., Bhattacharya, S., Daniels, J., Middleton, L., Hewitt, C., Coomarasamy, A., Jurkovic, D., Bourne, T., et al. (2018). A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial of Combination Methotrexate and Gefitinib versus Methotrexate Alone to Treat Tubal Ectopic Pregnancies (GEM3): Trial Protocol. *Trials*, 19, 643. doi: 10.1186/s13063-018-3008-6.
25. Hsiue, E.H.-C., Lee, J.-H., Lin, C.-C., Yang, J.C.-H. (2016). Safety of Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(7), 993–1000. doi: 10.1080/14740338.2016.1192605.
26. Cohen, M.H., Williams, G.A., Sridhara, R., Chen, G., McGuinn, W.D., Morse, D., Abraham, S., Rahman, A., Liang, C., Lostritto, R., et al. (2004). United States Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) Tablets. *Clinical Cancer Research*, 10(4), 1212–1218. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0564.
27. Kaijima, H., Osada, H., Kato, K., Segawa, T., Takehara, Y., Teramoto, S., Kato, O. (2006). The Efficacy and Safety of Managing Ectopic Pregnancies with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injections of Absolute Ethanol. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 23(6), 293–298. doi: 10.1007/s10815-006-9037-1.
28. Osada, H., Teramoto, S., Kaijima, H., Segawa, T., Nagaishi, M., Shozu, M., Kato, K. (2020). Managing Ectopic Pregnancies by Targeting Chorionic Villi with a Transvaginal Injection of Ethanol into the Lacunar Space. *Biomedicines*, 8(7), 202. doi: 10.3390/biomedicines8070202.
29. Kakinuma, T., Kakinuma, K., Matsuda, Y., Ohwada, M., Yanagida, K., Kaijima, H. (2022). Ultrasound-guided local ethanol injection for fertility-preserving cervical pregnancy accompanied by fetal heartbeat: Two case reports. *World Journal of Clinical Cases*, 10(11), 3587–3592. doi: 10.12998/wjcc.v10.i11.3587.
30. Liu, C., Jiang, H., Ni, F., Liu, Y., Zhang, W., Feng, C. (2019). The Management of Heterotopic Pregnancy with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injection of Absolute Ethanol. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 8(4), 149–154. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_4_19.
31. Lu, F., Liu, Y., Tang, W. (2019). Successful Treatment of Cesarean Scar Pregnancy with Transvaginal Injection of Absolute Ethanol around the Gestation Sac via Ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth*, 19(1), 312. doi: 10.1186/s12884-019-2468-3.
32. Kakinuma, T., Kakinuma, K., Matsuda, Y., Yanagida, K., Kaijima, H., Ohwada, M. (2021). Successful conservative treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with local injections of absolute ethanol. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 10(2), 132–134. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_125_19.
33. Osada, H., Teramoto, S., Kaijima, H., Segawa, T., Miyauchi, O., Nagaishi, M., Shozu, M., Kato, K., Gomel, V. (2019). A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 26(1), 129–134. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.021.
34. Godin, P.-A., Bassil, S., Donnez, J. (1997). An Ectopic Pregnancy Developing in a Previous Caesarian Section Scar. *Fertility and Sterility*, 67(2), 398–400. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81930-9.
35. Agarwal, N., Gainer, S., Chopra, S., Rohilla, M., Prasad, G., Jain, V. (2021). The Management of Scar Ectopic: A Single-Center Experience. *Cureus*, 13(6), e15881. doi: 10.7759/cureus.15881.
36. Petousis, S. (2015). Conservative Management of Cervical Pregnancy with Intramuscular Administration of Methotrexate and KCl Injection: Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Clinical Cases*, 3(1), 81. doi: 10.12998/wjcc.v3.i1.81.