

©Borgis

*Aneta Słabuszewska-Jóźwiak, Michał Ciebiera, Grzegorz Jakiel

Ciąża pozamaciczna – czy nadal jest to stan naglący?

Ectopic pregnancy – is it the emergency today?

I Klinika Ginekologii i Położnictwa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Grzegorz Jakiel

Słowa kluczowe

ciąża pozamaciczna, diagnostyka, leczenie

Key words

ectopic pregnancy, diagnosis, treatment

Streszczenie

Ciąża pozamaciczna jest następstwem zagnieżdżenia się zapłodnionej komórki jajowej poza błoną śluzową jamy macicy, głównie w jajowodzie, i stanowi 1-2% wszystkich ciąż, wpływając istotnie na zdrowie i dalszą płodność kobiety. Istnieje wiele czynników sprzyjających rozwojowi ciąży pozamacicznej. Ryzyko jej wystąpienia wzrasta u kobiet, które mają udokumentowaną patologię jajowodu, palą tytoń, były ekspozowane na dietylostilbesterol w życiu płodowym lub przebyły zakażenia przenoszone drogą płciową wywołane dwoinką rzeżączki lub *Chlamydia trachomatis*. Ponadto niepłodność (głównie jajowodowy czynnik niepłodności) oraz zastosowanie technik wspomaganego rozrodu zwiększają ryzyko rozwoju ciąży ektopowej. Natomiast stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej zmniejsza ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej. Należy podkreślić, że tabletki zawierające tylko progestagen niosą nieco większe ryzyko ciąży pozamacicznej niż preparaty dwuskładnikowe. Wkładki wewnątrzmaciczne zawierające miedź nie zwiększają implantacji pozamacicznej, podczas gdy wkładki uwalniające lewonorgestrel podnoszą ryzyko ciąży ektopowej.

Obecnie ciąża pozamaciczna diagnozowana jest we wczesnym etapie swojego rozwoju, nie doprowadzając do bezpośredniego zagrożenia życia i zdrowia kobiety.

Poniższy artykuł przedstawia zmiany w diagnostyce i leczeniu ciąży pozamacicznej, jakie miały miejsce w ciągu ostatnich kilkunastu latach.

Summary

Ectopic pregnancy is a complication in which a fertilized ovum implants outside the uterine cavity. Implantation may occur anywhere along the reproductive tract with the most common implantation site being the fallopian tube. The incidence of ectopic pregnancy is 1-2% of pregnant women, and may seriously compromise women's health and future fertility. There are many factors that contribute to the development of ectopic pregnancy. The incidence of ectopic pregnancy increases in women who have a documented fallopian tube pathology, smoke cigarettes or were exposed to diethylstilbesterol in utero or had diagnosed a sexual transmitted infection caused by gonorrhea or *Chlamydia trachomatis*. In addition fertility (mainly tubal factor) and assisted reproductive techniques increase the risk of ectopic pregnancy. In contrast, the use of oral contraception reduces the risk of ectopic pregnancy. It should be emphasized that the tablets containing the progestogen increase the risk of ectopic pregnancy rather than two-component pills. IUD contains copper do not increase ectopic implantation, while the levonorgestrel insert increases the risk of ectopic pregnancy.

Nowadays ectopic pregnancy often can be diagnosed before the woman's condition has deteriorated, which has altered the former clinical picture of a life-threatening disease into a more benign condition.

This review describes the historical developments in the diagnostic and therapeutic management of ectopic pregnancy leading up to current clinical practice.

Adres/address:

*Aneta Słabuszewska-Jóźwiak
I Klinika Ginekologii i Położnictwa CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. +48 (22) 584-11-60
as.jozwiak@op.pl

WPROWADZENIE

Ciąża ektopowa (*graviditas ectopica*) jest następstwem zagnieżdżenia się zapłodnionej komórki jajowej poza błoną śluzową jamy macicy (1). Pierwszy opis ciąży ektopowej pochodzi z 1693 roku i dotyczy rozpo-

znania GEU podczas badania autopsyjnego u kobiety skazanej na karę śmierci (2). Zdecydowana większość ciąż pozamacicznych zlokalizowana jest w jajowodzie, głównie w jego bańce – 80%, cieśni – 12%, strzępkach – 5%; rzadziej poza jajowodem, tj. w jamie

brzuszej (1,4%), jajnika (0,2%) i szyjce macicy (0,2%). Szczególnym przypadkiem jest ciąża heterotopowa, czyli współistnienie ciąży wewnątrzmacicznej z pozamaciczną. Dotyczy ona głównie ciąży uzyskanych w oparciu o procedury wspomaganego rozrodu i występuje od 1 na 4000 do 1 na 7000 ciąż.

Istnieje wiele czynników sprzyjających rozwojowi ciąży pozamacicznej. Ryzyko jej występowania wzrasta u kobiet, które przeżyły zabiegi chirurgiczne w obrębie miednicy mniejszej, zwłaszcza na jajowodach. Kobiety, które mają udokumentowaną patologię jajowodu (3), pałą tytoń (4), były eksponowane na dietylostilbesterol w życiu płodowym (5-7) lub przeżyły zakażenia przenoszone drogą płciową wywołane dwóinką rzeźączki lub *Chlamydia trachomatis* wykazują większe ryzyko rozwoju ciąży pozamacicznej (8). Ponadto niepłodność (głównie jajowodowy czynnik niepłodności) oraz zastosowanie technik wspomaganego rozrodu zwiększają ryzyko rozwoju ciąży ektopowej (9). Natomiast stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej zmniejsza ryzyko wystąpienia GEU. Należy podkreślić, że tabletki zawierające tylko progestagen niosą nieco większe ryzyko ciąży pozamacicznej niż preparaty dwuskładnikowe. Wkładki wewnątrzmaciczne zawierające miedź nie zwiększają implantacji pozamacicznej, podczas gdy wkładki uwalniające lewonorgestrel podnoszą ryzyko ciąży ektopowej.

Wczesne rozpoznanie ciąży pozamacicznej utrudnia brak wysoce charakterystycznych objawów. Pierwszymi objawami są najczęściej opóźnienie krwawienia miesiączkowego, nieregularne plamienia lub krwawienia z dróg rodnych oraz ból podbrzusza, jednak żaden z tych objawów nie jest patognomoniczny dla ciąży pozamacicznej. Triada powyższych objawów występuje jedynie u 45% pacjentek. Jeżeli ciąża rozwija się w jajowodzie to może prowadzić do jego pęknięcia co objawia się napadem bólu z rozwijającym się wstrząsem hipowolemicznym wymagającym pilnej interwencji chirurgicznej. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w zakresie diagnostyki i leczenia, ryzyko zgonu kobiet zmniejszyło się z 35,5 do 3,8 przypadku śmiertelnego na 1000 ciąż ektopowych, jak również zmniejszyła się liczba pilnych zabiegów chirurgicznych.

DIAGNOSTYKA CIĄŻY POZAMACICZNEJ

Pierwsze wzmianki dotyczące diagnostyki ciąży pozamacicznej pochodzą z końca XIX wieku i obejmują zatrzymanie miesiączki, objawy gastryczne, powiększenie piersi, jak również opisują obecność guza zlokalizowanego obok macicy i fioletowe wypuklenie tylnego sklepienia pochwy. Ówczesne rozpoznanie niepękniętej ciąży pozamacicznej było praktycznie niemożliwe, a diagnostyka pękniętego jajowodu okazywała się w 20% fałszywie ujemna (10).

Obraz kliniczny ciąży pozamacicznej jest niezwykle różnicowany. Klasyczny, utrwalony w publikacjach pochodzących sprzed 1970 roku, wskazuje przede wszystkim na objawy wstrząsu hipowolemicznego, z cechami „ostrego brzucha” i sztywnością powłok.

Taki stan wynikał z dużego krwawienia do jamy otrzewnowej z otwartych naczyń krezki jajowodu. Ilość wynaczynionej krwi liczona była w litrach, a jedynym postępowaniem był zabieg operacyjny z usunięciem uszkodzonego jajowodu. Podobny, jakkolwiek nieco mniej dramatyczny obraz kliniczny, towarzyszył poronieniu trąbkowemu. Ciąża ektopowa uważana była za klasyczny stan naglący i leczono ją w szpitalnych oddziałach ratunkowych (w USA tradycja ta pozostała). Dopiero zastosowanie metody laparoskopowej zaproponowanej przez Hope'a w 1937 roku znacznie poprawiło skuteczność diagnostyki ciąży pozamacicznej (11). Od 1980 roku laparoscopia stanowiła niezawodną technikę pozwalającą na zmniejszenie liczby otwartych zabiegów operacyjnych i czasu klinicznej obserwacji i hospitalizacji chorej (12, 13). Alternatywą dla diagnostyki operacyjnej okazała się ultrasonografia, która od końca lat 60. XX wieku opierała się na ocenie obecności lub braku zarodka w jamie macicy (14). Pierwsze duże badanie kohortowe dotyczące zastosowania ultrasonografii w diagnostyce ciąży pozamacicznej pojawiło się w 1980 roku i dotyczyło 342 kobiet, u których wykonano ultrasonografię przezbrzuszną. Badanie to oceniło czułość USG na 81% i specyficzność na 77%. Jednak przełomem w diagnostyce okazało się zastosowanie sondy przezpochwowej, która pozwoliła na rozpoznanie od 87-99% wszystkich ciąż zlokalizowanych w jajowodzie (15). Wrażliwość przezpochwowej ultrasonografii jako pojedynczego testu w diagnostyce GEU szacowana jest na 74% (95% CI: 65,1-81,6), a swoistość na 99,9% (95% CI: 99,8-100) (16). W badaniu ultrasonograficznym ciąża pozamaciczna opisywana jest jako niejednorodna struktura w sąsiedztwie jajnika, tzw. *blob sign*, lub jako hyperechogenny pierścień – *bagel sign*, i jedynie w 13% ciąż ektopowych udaje się uwidocznnić pęcherzyk ciążowy z echem zarodka. Obecnie diagnostyka USG ciąży pozamacicznej opiera się głównie na stwierdzeniu zmiany w rzucie przydatków, a nie na wykluczeniu pęcherzyka ciążowego w jamie macicy (17). Współcześnie rozwój techniki Dopplera kodowanego kolorem i Dopplera pulsacyjnego zwiększył czułość ultrasonograficznej diagnostyki ciąży ektopowej. Technika Dopplera umożliwia stwierdzenie przepływów tętnicznych o dużej prędkości i o małym oporze w obrębie rozwijającego się ektopowo trofoblastu. Według niektórych ekspertów USG dopochwowe staje się złotym standardem w rozpoznawaniu wszystkich typów ciąży pozamacicznej, podczas gdy laparoscopia stanowi część interwencji terapeutycznej. Obecnie wzrasta również znaczenie ultrasonografii interwencyjnej umożliwiającej wykonanie terapeutycznej ablacji ciąży ektopowej, m.in. heterotopowej za pomocą hipertonicznego chlorku potasu lub stężonego roztworu glukozy podanego bezpośrednio do położonego ektopowo pęcherzyka ciążowego.

Trzecim elementem wykorzystywanym w diagnostyce ciąży pozamacicznej jest gonadotropina kosmówkowa (β -hCG). Oznaczenie β -hCG w moczu zostało wprowadzone w latach 60. ubiegłego wieku

jako kliniczny test potwierdzający ciążę, który jednak w około 20% przypadków ciąży ektopowych okazywał się fałszywie ujemny (18, 19). Dopiero zaproponowane w 1973 roku przez Kosasę i wsp. seryjne oznaczenia stężenia hCG w surowicy krwi wraz z oceną ultrasonograficzną poprawiły diagnostykę GEU (19). W prawidłowej ciąży stężenie β -hCG podwaja się w ciągu 2 dni, podczas gdy w przypadku ciąży pozamacicznej u około 70% pacjentek obserwuje się stały poziom tego hormonu. Barnhart i wsp. wykazali, że przy stężeniu β -hCG 1500 mjm/ml nie stwierdza się ciąży wewnątrz jamy macicy. Wówczas ciążę ektopową rozpoznaje się z czułością 100% i swoistością 99% (20).

Innym testem potwierdzającym patologię wczesnej ciąży jest oznaczenie poziomu progesteronu. Progesteron produkowany jest we wczesnej ciąży przez ciało żółte, a jego stężenie jest podwyższone w prawidłowej ciąży, nawet jeśli wartości β -hCG są niskie. Dart i wsp. stwierdzili, że stężenie progesteronu poniżej 5 ng/ml może być markerem zarówno ciąży pozamacicznej, jak i nieprawidłowej ciąży wewnątrzmacicznej (21).

Podane powyżej możliwości diagnostyczne powodują, że obecnie niezwykle rzadko ciąży pozamacicznej towarzyszą ostre objawy kliniczne, częściej są to delikatne plamienia i bolesność, które połączone z opóźnieniem miesiączki wskazują na możliwość zaistnienia ciąży nieprawidłowo zlokalizowanej. Trzeba jednak pamiętać, że zaniechanie lub błędy diagnostyczne szybko mogą prowadzić do rozwinięcia się pełnego zespołu.

LECZENIE CIĄŻY POZAMACICZNEJ

Obecnie ponad 80% ciąży pozamacicznych jajowodowych rozpoznawanych jest przed pęknięciem jajowodu, co wiąże się ze znacznym spadkiem śmiertelności kobiet z powodu wstrząsu hipowolemicznego. W zależności od stanu klinicznego pacjentki stosowane są różne formy leczenia, począwszy od postępowania wyczekującego, po leczenie farmakologiczne i operacyjne drogą laparoskopii lub laparotomii.

Leczenie chirurgiczne ciąży pozamacicznej

Leczenie chirurgiczne (laparoscopia, laparotomia) polega na operacyjnym usunięciu elementów jaja płodowego z miejsca zagnieżdżenia, którym najczęściej jest jajowód.

Po raz pierwszy postępowanie chirurgiczne jako metodę leczenia wstrząsu krwotocznego wprowadził w 1849 roku W. W. Harbert of Louisville (23), po czym Robert Lawson Tait udowodnił, że podwiązanie więzadła szerokiego oraz wycięcie uszkodzonego jajowodu może być użyteczne w przypadku leczenia ciąży pozamacicznej (24-29). Otwarcie powłok brzusznych i wycięcie jajowodu znacznie poprawiło przeżywalność kobiet i praktykowane było do lat 80. XX wieku, kiedy to nastąpił rozwój laparoskopii. W 1973 roku Shapiro i Adler w optyce laparoskopowej zaczęli wykonywać wycięcia jajowodu (salpingektomia) (31), a w 1981 roku DeCherney dokonał liniowego nacięcia jajowodu z równoczesnym usunięciem trofoblastu (salpingotomia) (28).

Technika laparoskopowego leczenia ciąży pozamacicznej nie zmieniła się do dnia dzisiejszego i tak w przypadku ciąży jajowodowej bańkowej polega na liniowym nacięciu jajowodu za pomocą igły elektrochirurgicznej, nożyczek chirurgicznych lub lasera. Elementy jaja płodowego usuwa się za pomocą kleszczyków lub ssaka, a nacięcie w jajowodzie pozostawia do samoistnego zagojenia lub w przypadku wzmoczonego krwawienia z miejsca nacięcia usuwa się cały jajowód.

Leczenie farmakologiczne

Alternatywą leczenia chirurgicznego ciąży ektopowej jest leczenie farmakologiczne, które powoduje mniejsze uszkodzenie jajowodu, a tym samym zachowuje funkcje rozrodcze oraz jest tańsze od leczenia operacyjnego. Lekiem z wyboru w terapii farmakologicznej jest cytostatyk, antagonistą kwasu foliowego – metotreksat, który został wprowadzony do praktyki klinicznej w 1980 roku. Metotreksat zalecany jest pacjentkom w dobrym stanie klinicznym (bez cech krwawienia do jamy otrzewnowej, u których stwierdza się ciągłość jajowodu i prawidłową funkcję nerek i wątroby) (29-31). Do względnych przeciwwskazań do leczenia farmakologicznego zalicza się stężenie β -hCG powyżej 3500 mjm/ml, średnica zmiany w jajowodzie powyżej 4 cm i stwierdzenie czynności serca zarodka. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne wymaga intensywnego monitorowania klinicznego i laboratoryjnego pacjentki, ale daje większe szanse zachowania funkcji rozrodczych. Zachowanie drożności jajowodu w przypadku leczenia farmakologicznego i chirurgicznego jest takie samo i wynosi 80%, ale odsetek następnych ciąży wewnątrzmacicznych po leczeniu chirurgicznym jest mniejszy i wynosi 51%, a po metotrexacie – 64%. Należy podkreślić, że u 5-12% pacjentek leczonych farmakologicznie może wystąpić przetrwała aktywność trofoblastu, która wymaga dalszej terapii farmakologicznej lub chirurgicznej. Podobny odsetek obecności przetrwałego trofoblastu notuje się po salpingotomii (32-34).

Leczenie farmakologiczne można prowadzić w schemacie jednodawkowym z możliwością powtórzenia dawki oraz w schemacie wielodawkowym (tab. 1). Oba schematy wymagają uważnego monitorowania stanu klinicznego pacjentki oraz kontrolnego oznaczania stężeń β -hCG. Obniżenie wartości gonadotropiny kosmówkowej o minimum 15% stanowi kryterium skuteczności terapii (35-43).

POSTĘPOWANIE WYCZEKUJĄCE

Nie wszystkie podejrzewane, a nawet rozpoznane przypadki ciąży ektopowej wymagają leczenia. W wybranych przypadkach właściwe okazuje się postępowanie wyczekujące. Polega ono na dokładnej ocenie objawów klinicznych, dwukrotnym w ciągu tygodnia oznaczeniu stężeń β -hCG aż do wartości poniżej 20 mjm/ml oraz cotygodniowej przezpochwowej ultrasonografii. Takie postępowanie jest możliwe u pacjentek w dobrym stanie ogólnym, u których stężenie β -hCG nie przekracza 1000 mjm/ml, średnica zmiany

Tabela 1. Porównanie schematów leczenia metotreksatem w ciąży pozamacicznej.

Postępowanie	Schemat jednodawkowy	Schemat wielodawkowy
Metotreksat	50 mg/m ² powierzchni ciała (dzień 0)	1 mg/kg mc. (dzień 0)
Kwas foliowy	Brak	0,1 mg/kg m.c
Kolejne dawki metotreksatu	Możliwość podania po 7 dniach	2., 4., 6. dzień
Monitorowanie hCG	Stężenie wyjściowe (dzień 0) oraz dni 1. i 7.	Stężenie wyjściowe (dzień 0) oraz dni 1., 3., 5. i 7.
Częstotliwość dawkowania	1 dawka, możliwość powtórzenia po 7 dniach	Co drugi dzień (max. 4 dawki)
Monitorowanie hCG po leczeniu	1 x w tygodniu po uzyskaniu wartości poniżej 5 mUI/ml	1 x w tygodniu po uzyskaniu wartości poniżej 5 mUI/ml

w przydatkach wynosi < 40 mm (w największym wymiarze 30-50 mm), a ilość wolnego płynu w zatoce Douglasa wynosi poniżej 100 ml.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy podkreślić, że ultrasonografia przezpochwowa wraz z seryjnymi oznaczeniami stężenia gonadotropiny kosmówkowej w surowicy krwi od lat stanowią podstawę w diagnostyce ciąży ektopowej. Od lat 80. XX wieku laparoscopia stała się ogólnie stosowaną metodą leczenia jajo-wodowej ciąży pozamacicznej, a metotreksat stanowi alternatywę dla chirurgii, zwłaszcza u kobiet z niskimi wartościami gonadotropiny kosmówkowej. Choć częstość występowania ciąży pozamacicznej nie zmieniła się od lat, ale dzięki postępowi, jaki dokonał się w zakresie diagnostyki i leczenia, ryzyko zgonu kobiet ciężarnych znacznie się zmniejszyło.

PIŚMIENNICTWO

- Barnhart KT: Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 379-387.
- RCOG: Why mothers die 1997-1999: The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-1999. RCOG Press, London 2001.
- Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ: Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 289-296.
- Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS et al.: Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 493-498.
- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW et al.: Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 774-779.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Ectopic pregnancy United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 46-48.
- Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C: Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. *Matern Child Health J* 2002; 6: 227-236.
- Wong JA, Clark JF: Correlation of symptoms with age and location of gestation in tubal pregnancy. *J Natl Med Assoc* 1968; 60: 221-223.
- Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM: Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1093-1099.
- Butts S, Sammel M, Hummel A et al.: Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril* 2003; 80: 1340-1344.
- Lurie S: The history of the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy: a medical adventure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 1-7.
- Kadar N: Early recourse to laparoscopy in the management of suspected ectopic pregnancy. Accuracy and morbidity. *J Reprod Med* 1990; 35: 1153-1156.
- Samuelsson S, Sjovald A: Laparoscopy in suspected ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972; 51: 31-35.
- Levi S, Leblieq P: The diagnostic value of ultrasonography in 342 suspected cases of ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 29-36.
- Leach RE, Ory SJ: Modern management of ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 1989; 34: 324-338.
- Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G et al.: The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2824-2828.
- Casikar I, Reid S, Condous G: Ectopic pregnancy: Ultrasound diagnosis in modern management. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 402-409.
- Glass RH, Jesurun HM: Immunologic pregnancy tests in ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 66-68.
- Kosasa TS, Taymor ML, Goldstein DP, Levesque LA: Use of a radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in the diagnosis of early ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 868-871.
- Kadar N, Caldwell BV, Romero R: A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 162-166.
- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD et al.: Use of "2 dose" regiment of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007; 87(2): 250-256.
- Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM et al.: Accuracy of a single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: a meta-analysis of cohort studies. *Br Med Journal* 2012; e345: e6077.
- Chung K, Chandavarkar U, Opper N, Barnhart K: Reevaluating the role of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. *Fertil Steril* 2011; 96: 659-662.
- Condous G, Van Calster B, Kirk E et al.: Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 680-687.
- Van Calster B, Condous G, Kirk E et al.: An application of methods for the probabilistic three-class classification of pregnancies of unknown location. *Artif Intell Med* 2009; 46: 139-154.
- American college of obstetricians and gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1479-1485.
- Royal college of obstetricians and gynaecologists: The management of early pregnancy loss, Greentop guideline No. 25. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT25ManagementofEarlyPregnancyLoss2006.pdf>. Accessed October 1, 2006.
- Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV, Lammes FB: Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? *Hum Reprod* 1993; 8: 1301-1306.
- Kirk E, Condous G, Bourne T: Pregnancies of unknown location. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 493-499.
- Hajenius PJ, Mol F, Mol BW et al.: Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000324.
- Shapiro HI, Adler DH: Excision of an ectopic pregnancy through the laparoscope. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 290-291.
- Bruhat MA, Manhes H, Mage G, Pouly JL: Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. *Fertil Steril* 1980; 33: 411-414.
- DeCherney AH, Maheaux R, Naftolin F: Salpingostomy for ectopic pregnancy in the sole patent oviduct: reproductive outcome. *Fertil Steril* 1982; 37: 619-622.
- Mol F, van Mello NM: Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal ectopic pregnancy, a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2012; 27 (suppl. 2): 73-74.
- Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL et al.: Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG* 2000; 107: 714-721.
- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D: Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1844-1847.
- Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G: An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 204-212.
- Guvenbag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B et al.: Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 889-895.

39. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G: A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 192-203.
40. Natale A, Candiani M, Barbieri M et al.: Pre and post treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 87-92.
41. Elson J, Tailor A, Banerjee S et al.: Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 552-556.
42. van Mello NM on behalf of the METEX Study Group: Methotrexate or expectant management in women with ectopic pregnancy or PUL and low serum hCG values? A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2012; 98 (suppl. 3): S1-2.
43. Casikar I, Lu C, Reid S et al.: Methotrexate vs placebo in early tubal ectopic pregnancy: a multi-centre double-blind randomised trial. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7: 238-243.

otrzymano/received: 20.05.2014
zaakceptowano/accepted: 30.06.2014