



Ciąża pozamaciczna

Kurt T. Barnhart, MD, MSCE

N Engl J Med 2009; 361: 379-87.

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeżeli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autor przedstawia własne zalecenia kliniczne.

*Zdrowa 29-letnia kobieta podejmu-
jąca starania o zajście w ciążę zgła-
sza się z powodu plamienia z dróg
rodnych trwającego od 5 dni oraz
występujących okresowo w ciążu
ostatnich 3 dni bólów podbrzusza zlo-
kalizowanych po lewej stronie. Zwy-
kle jej cykle miesięczkowe są
regularne, tym razem jednak ostatnia
miesiączka wystąpiła przed 6 tygo-
dniami i 2 dniami. W wywiadzie je-
den poród siłami natury oraz puste
jajo płodowe, z powodu którego wy-
konano zabieg wyłyżeczkowania jamy
macicy. Jak powinien przebiegać pro-
ces diagnostyczny i leczniczy w przy-
padku tej pacjentki?*

Problem kliniczny

Poronienie samoistne jest najczęstszym powikłaniem wczesnej ciąży występującym w 15-20% ciąż klinicznych.¹ Ciąża pozamaciczna, czyli zagnieżdżenie rozwijającego się zarodka poza błoną śluzową jamy macicy, występuje w około 1,5-2% przypadków i jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu.² Częstość występowania ciąży pozamacicznej wzrosła sześcioletnio w latach 1970-1992² i od tego okresu utrzymuje się na stałym pozio-

mie.³ Związana z nią śmiertelność istotnie się obniżyła do 0,5 zgonu na 1000 ciąż, przede wszystkim dzięki wczesnemu rozpoznawaniu i wdrażaniu leczenia, zanim dojdzie do jej pęknięcia.² Powikłanie to wciąż się jednak zdarza, często dlatego, że ani lekarz, ani pacjentka nie wychwytyją wczesnych objawów ciąży pozamacicznej,⁴ która wciąż odpowiada za 6% wszystkich zgonów ciężar-nych.⁵

Uszkodzenie jajowodów w wyniku stanu zapalnego miednicy mniejszej (pelvic inflammatory disease, PID), przebyte operacje na jajowodach oraz ciąża jajowodowa w wywiadzie są silnie związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciąży pozamacicznej.^{6,7} Mniej znaczące czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu, wiek powyżej 35 roku życia oraz liczni partnerzy seksualni.⁶ Nie dowiedziono ewidentnego związku między występowaniem ciąży pozamacicznej a stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej, przerwaniem ciąży, poronieniem czy przebyciem cięcia cesarskiego.^{6,7} Chociaż w przypadku założenia wkładki domacicznej lub podwiązania jajowodów do poczęcia dochodzi bardzo rzadko, szacuje się, że 25-50% stanowią wtedy cięższe pozamaciczne.

W grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciąży pozamacicznej są także kobiety o obniżonej płodności – sprzyjają tej patologii zmiany w budowie oraz upośledzenie czynności jajowo-

dów.⁸ Ponadto zastosowanie technik wspomaganego rozrodu, zwłaszcza zapłodnienia pozaustrojowego, zwiększa ryzyko ciąży pozamacicznej nawet u kobiet bez nieprawidłowości w obrębie jajowodów. W tej grupie wzrasta także ryzyko ciąży heterotopowej, z 1 na 4000 kobiet w populacji ogólnej do 1 na 100 u kobiet, które przeszły program zapłodnienia *in vitro*.⁹ Należy pamiętać, że u połowy pacjentek, u których rozpoznano ciążę pozamaciczną, brak jest jakichkolwiek czynników ryzyka jej wystąpienia.^{7,10}

Ciąże pozamaciczne, które zagnieżdżają się w szyjce macicy, śródścienną część jajowodu, w jajniku, jamie brzusznej lub bliżniej po cięciu cesarskim stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków. Te rzadkie postaci ciąży ektopowych bywają trudne do rozpoznania i towarzyszy im większa chorobowość.

Ryzyko ponownego wystąpienia ciąży pozamacicznej szacowane jest na 10% u kobiety z jednym epizodem ciąży pozamacicznej w wywiadzie i co najmniej 25% z dwiema lub więcej przebytymi ciążami pozamacicznymi.¹¹ U kobiet, którym razem z ciążą usunięto jajowód, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej w drugim jajowodzie. Na podstawie opisów wielu przypadków szacuje się, że około 60% kobiet z rozpoznaną ciążą pozamaciczną ma szansę na to, że kolejna ciąża okaże się wewnątrzmaciczną.¹¹⁻¹³

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania Medical Center, Filadelfia.
Adres do korespondencji: Dr Barnhart, Department of Obstetrics and Gynecology, 3701 Market St., 8th Fl., Philadelphia, Pa 19104,
e-mail: kbarnhart@obgyn.upenn.edu

Strategie postępowania i wspierające je dowody

Rozpoznanie

U pacjentki z pękniętą ciążą jajowodową występują objawy wstrząsu, w tym hipotensja i tachykardia oraz dodatni objaw Blumberga. Takie przypadki powinny być traktowane jako nagłe wymagające pilnego nadzoru i interwencji zabiegowej. Na szczęście większość pacjentek zgłasza się obecnie zanim dojdzie do pęknięcia ciąży jajowodowej, głównie z powodu nieswoistych objawów, które równie dobrze mogą towarzyszyć prawidłowo rozwijającej się ciąży wewnątrzmacicznej lub poronieniu. Te objawy obejmują krwawienie w pierwszym trymestrze (zwykle o niewielkim nasileniu, przemijające, zarówno jasną, jak i ciemną krwią, rzadko obfite niż krwawienie miesiączkowe), kurczowe bóle brzucha lub podbrzusza (jednostronne lub rozlane, od łagodnych aż do prowadzących do omdlenia) lub oba te objawy. Do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania kobiety z tego rodzaju objawami należy traktować jako pacjentki, u których występuje ryzyko ciąży pozamacicznej. Nie wykazano, aby badanie przesiewowe wszystkich ciężarnych w kierunku ciąży pozamacicznej miało uzasadnienie medyczne lub ekonomiczne.¹⁴

Niepęknięta ciąża jajowodowa może być łatwo i precyzyjnie rozpoznana za pomocą ultrasonografii przezpochwowej i ilościowego pomiaru stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej w surowicy (human chorionic gonadotropin, hCG). Pierwszym krokiem diagnostycznym u kobiety zgłaszającej się w pierwszym trymestrze ciąży z opisanymi powyżej objawami powinno być ustalenie, czy jest to prawidłowo rozwijająca się ciąża. Jeśli nie, należy określić lokalizację jaja płodowego. Ostatecznie w rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę rozwijającą się ciążę wewnątrzmaciczną, nierozwijającą się ciążę wewnątrzmaciczną (poronienie) oraz ciążę pozamaciczną. Biorąc pod uwagę to, jak skrajnie różne jest postępowanie w każdym z wymienionych przypadków, osta-

teczne prawidłowe rozpoznanie jest kluczowe dla wdrożenia właściwego leczenia.

Badanie ultrasonograficzne

Znajomość objawów charakterystycznych dla prawidłowej i nieprawidłowej wczesnej ciąży ułatwia rozpoznanie ciąży pozamacicznej¹⁵⁻²⁴ (tab. 1 oraz ryc. 1). W ciążach trwających dłużej niż 5,5 tygodnia badanie przezpochwowe powinno wykazać obecność pęcherzyka ciążowego zlokalizowanego w jamie macicy z praktycznie 100% dokładnością.²⁵⁻²⁷ Czułość przezpochwowego badania ultrasonograficznego w przypadku ciąży pozamacicznej wynosi 73-93% i zależy od wieku ciążowego oraz doświadczenia osoby wykonującej badanie.²⁵⁻²⁷ W celu identyfikacji ciąży pozamacicznej w badaniu ultrasonograficznym stosowane są cztery kryteria cechujące się różną czułością i swoistością (tab. 1). Nieprawidłowe rozpoznanie może nastąpić wtedy, gdy nieprawidłowa zmiana w obrębie przydatków nie jest wyraźnie oddzielona od jajnika lub jeśli zostanie uznana za inną strukturę znajdującą się w miednicy mniejszej, w tym jelito, prostą torbiel jajnika lub torbiel okołojajowodową, torbiel endometrialną lub ciało żółte.

U 8-31% kobiet, u których podejrzewa się ciążę pozamaciczną, pierwsze badanie ultrasonograficzne nie wykazuje obecności ciąży ani w jamie macicy, ani poza nią.^{22,23,27,28} (taka sytuacja określana jest czasem jako ciąża o nieznannej lokalizacji). Ciąża wewnątrzmaciczna może nie być jeszcze widoczna, ponieważ pęcherzyk ciążowy mógł się nie rozwinąć wystarczająco lub ulec zapadnięciu. Wczesna ciąża pozamaciczna, bez objawów klinicznych w postaci krwawienia, również może być zbyt mała, aby w badaniu ultrasonograficznym wykazać jej obecność. Inne przyczyny niemożności uwidocznienia wczesnej ciąży obejmują niewystarczające umiejętności badającego, ograniczenia techniczne aparatu ultrasonograficznego oraz występowanie patologii w postaci mięśniaków macicy czy wodniaka jajowodu, mogących masko-

wać ciążę zarówno wewnątrz-, jak i pozamaciczną. Około 25-50% kobiet z ciążą ekotopową początkowo traktowanych jest jako ciężarne z ciążą o nieznannej lokalizacji.^{22,28,29} Z kolei wśród kobiet z rozpoznaniem ciąży o nieznannej lokalizacji zaledwie u 7-20% ostatecznie potwierdzi się, że jest to ciąża pozamaciczna.²²

Zależność między wynikami badania ultrasonograficznego a pomiarami stężenia hCG

Pojedynczy pomiar stężenia hCG w osoczu nie pozwala na różnicowanie ciąży pozamacicznej z wewnątrzmaciczną. Na jego podstawie nie można również przewidzieć, czy dojdzie do pęknięcia ciąży jajowodowej, ale można posłużyć się tą wartością w celu określenia orientacyjnego wieku ciążowego. Wiadomo, że przy pewnym stężeniu tego hormonu czułość badania ultrasonograficznego w wykrywaniu ciąży wewnątrzmacicznej jest zbliżona do 100%, wobec czego brak możliwości uwidocznienia pęcherzyka ciążowego w jamie macicy wskazuje na ciążę nieprawidłowo rozwijającą się lub zagnieżdżoną ekotopowo. Stwierdzono, że dyskryminacyjna wartość hCG mieści się między 1500 a 3000 mIU/ml.^{11,30,31} Wartości plasujące się bliżej dolnej granicy tego zakresu cechuje większa czułość w rozpoznawaniu ciąży pozamacicznej, ale większy jest wówczas odsetek wyników fałszywie dodatnich, co w przypadku interwencji zabiegowej niesie ze sobą ryzyko przerwania prawidłowej ciąży. Wartości hCG zbliżone do górnej granicy zakresu cechuje większa swoistość badania.

Dokładność wyniku badania ultrasonograficznego u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia ciąży pozamacicznej zależy od stężenia hCG w surowicy.²² W jednym z badań w przypadkach, w których stężenie hCG było mniejsze niż 1500 mIU/ml, dodatnia wartość predykcyjna badania ultrasonograficznego dla ciąży wewnątrzmacicznej wyniosła zaledwie 80%, natomiast dla pozamacicznej 60%.²⁹

Wielokrotne pomiary stężenia hCG w osoczu mogą być pomocne w różnicowaniu potencjalnie prawidłowej ciąży

TABELA 1

Obrazy ultrasonograficzne przydatne w ocenie kobiety z podejrzeniem ciąży pozamacicznej

Ciąża i wiek ciążowy	Obraz ultrasonograficzny	Komentarz	Piśmiennictwo
Prawidłowa ciąża wewnątrzmaciczna			
4 do <5 tyg. od ostatniej miesiączki	Mały, położony nie po środku pęcherzyk ciążowy o średnicy 0,2-0,5 cm, może być widoczny w obrębie jednej z warstw endometrium		Goldstein i Wolfson ¹⁵
5 tyg. od ostatniej miesiączki	Objaw podwójnego pęcherzyka doczesnowego: dwa hiperechogeniczne pierścienie otoczone warstwą płynu wewnątrzmacicznego	Wymaga różnicowania z pseudopęcherzykiem ciążowym, czasami związany z ciążą pozamaciczną	Bradley i wsp. ¹⁶
5,5 tyg. od ostatniej miesiączki	W obrębie pęcherzyka ciążowego widoczny pęcherzyk żółtkowy	Objaw uważany za ostateczne potwierdzenie ciąży wewnątrzmacicznej	Rossavik i wsp. ¹⁷
6 tyg. od ostatniej miesiączki	Echo zarodka powinno być widoczne		Hadlock i wsp. ¹⁸
6,5 tyg. od ostatniej miesiączki	Widoczna czynność serca zarodka		Goldstein ¹⁹
Nieprawidłowa ciąża wewnątrzmaciczna			
Puste jajo płodowe	Pęcherzyk ciążowy z uśrednioną średnicą >2 cm, bez widocznego zarodka	Pęcherzyk ciążowy jest często asymetryczny	Levi i wsp. ²⁰
Obumarcie zarodka lub płodu	Wymiar ciemieniowo-siedzeniowy (CRL) >0,5 cm, brak czynności serca zarodka		Goldstein, ¹⁹ Brown i wsp. ²¹
Ciąża pozamaciczna			
Żywa ciąża pozamaciczna	Pęcherzyk ciążowy poza jamą macicy z echem zarodka i czynnością serca	Obecność pęcherzyka żółtkowego lub echa zarodka cechuje prawie 100% wartość predykcyjną dla ciąży pozamacicznej	Kirk i wsp., ²² Condous i wsp., ²³ Brown i Doubilet ²⁴
Obumarła ciąża pozamaciczna	Pęcherzyk ciążowy poza jamą macicy z echem zarodka, bez czynności serca	Echo zarodka z obecną czynnością serca lub bez niej widoczne w 13% ciąż pozamacicznych rozpoznawanych w USG	Levi i wsp., ²⁰ Kirk i wsp., ²² Condous i wsp. ²³
Objaw pierścienia	Guz w okolicy przydatków z hiperechogenicznym pierścieniem wokół pęcherzyka ciążowego	Widoczny w 20% ciąż pozamacicznych rozpoznawanych w USG	Levi i wsp., ²⁰ Kirk i wsp., ²² Condous i wsp. ²³
Niejednorodne hiperechogeniczne masy	Guz w okolicy przydatków oddzielony od jajnika	Widoczny w 60% ciąż pozamacicznych rozpoznawanych w USG, dodatnia wartość predykcyjna mieści się w granicach 80-90%	Levi i wsp., ²⁰ Kirk i wsp., ²² Condous i wsp. ²³

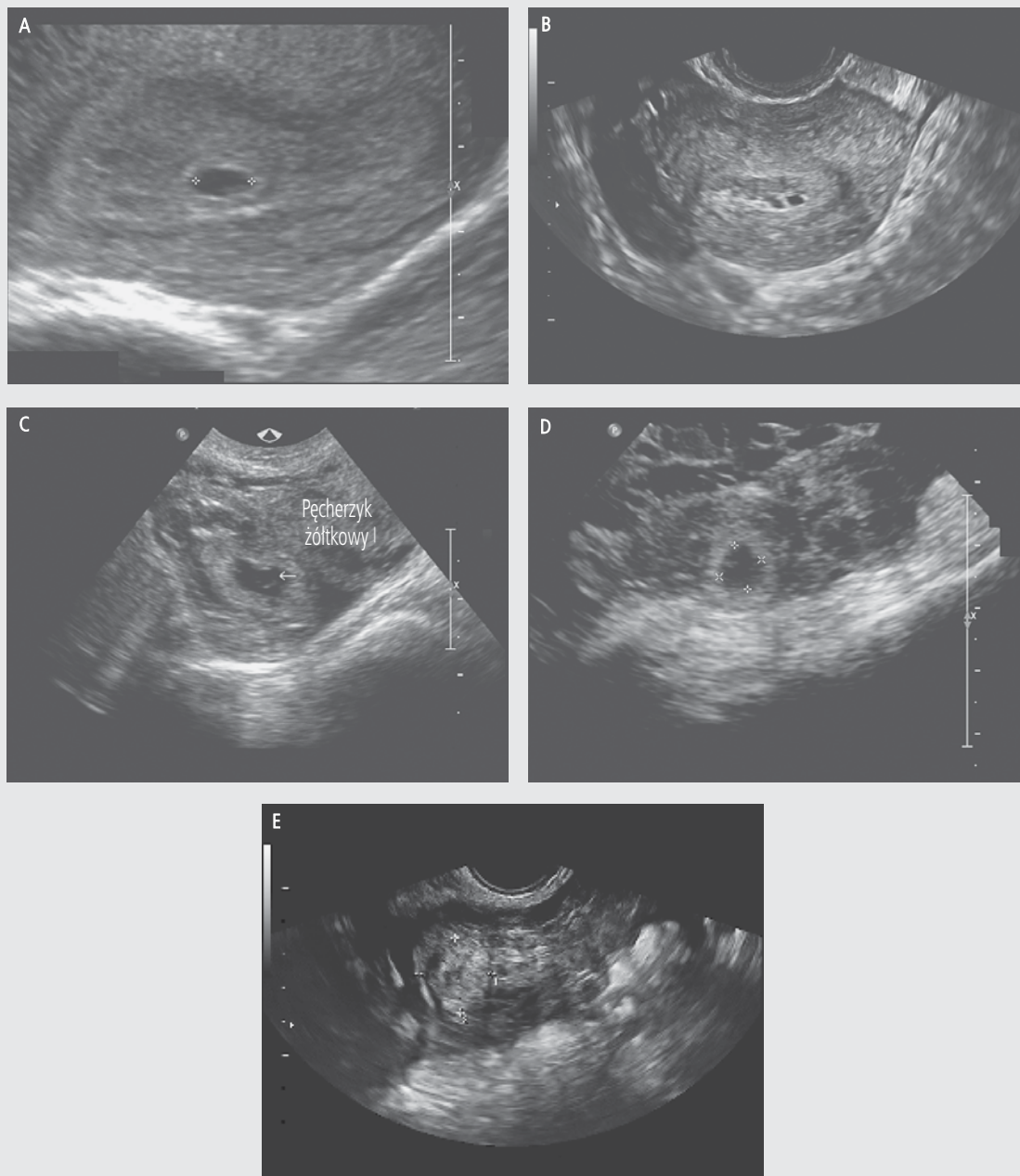
ży wewnątrzmacicznej z ciążą ulegającą poronieniu oraz pozamaciczną (tab. 2). W 99% przypadków zdrowych, prawidłowo rozwijających się ciąż wewnątrzmacicznych obserwuje się co najmniej 53% wzrost stężenia hCG w odstępie 2 dni i jest to nieco wolniejszy wzrost w stosunku do 66%, jaki postulowano wcześniej.^{32,34} Tempo wzrostu stężenia hCG jest jednakowe dla ciąż pojedynczych i wielopłodowych, natomiast bezwzględna wartość dla danego wieku ciążowego jest większa w przypadku ciąży wielopłodowej.³⁵ Tempo obniżania się stężenia hCG u pacjentek, u których ostatecznie zostanie rozpoznane poronienie, zależy od wyjściowych stężeń tego hormonu

w surowicy i jest ono wolniejsze, jeśli od początku wartości hCG nie były wysokie³³ (tab. 2). Jeśli dochodzi do zmniejszania się stężenia hCG w tempie co najmniej takim, jakiego oczekuje się w przypadku poronienia samoistnego, zaleca się monitorowanie pacjentki w warunkach ambulatoryjnych aż do stwierdzenia ujemnego wyniku. U około 50% kobiet w ciąży pozamacicznej zgłaszających się do lekarza obserwuje się narastające stężenie hCG, u pozostałych 50% malejące.³⁶ U 71% kobiet z rozpoznaną ciążą pozamaciczną, u których wykonuje się wielokrotne pomiary stężenia hCG, wartości hormonu rosną wolniej niż należałoby oczekiwać w przypadku ciąży wewnątrzmacicznej

lub też maleją wolniej niż należałoby się spodziewać w przypadku poronienia (ryc. 2).^{36,37}

Jeżeli stężenie hCG przekroczy zakres wartości dyskryminacyjnych, należy dotożyć wszelkich starań, aby określić umiejscowienie ciąży, którą uznano za nieprawidłową z powodu nieskutecznych prób uwidocznienia pęcherzyka ciążowego w obrębie jamy macicy w badaniu ultrasonograficznym.^{11,23,37} Zmniejszenie stężenia hCG o 20% lub więcej 12-24 h po zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy wskazuje z dużym prawdopodobieństwem, że komórki trofoblastu zostały usunięte (co oznacza, że było to poronienie ciąży wewnątrzmacicznej). Jeżeli po zabiegu obserwuje się pla-

RYCINA 1. Obrazy ultrasonograficzne u pacjentki z podejrzeniem ciąży pozamacznej



Na zdjęciu A w jamie macicy widoczny jest wczesny pęcherzyk ciążyowy, bez pęcherzyka żółtkowego i echa zarodka. Średnica pęcherzyka ciążyowego wynosi 0,65 cm, co jest zgodne z wiekiem ciążowym i odpowiada ciąży 5 tyg. 2 dni. Zdjęcia od B do E przedstawiają obrazy ciąży pozamacznej. Na zdjęciu B w jamie macicy widoczny jest pseudopęcherzyk przypominający pęcherzyk ciążyowy ze zdjęcia A, jednak w odróżnieniu od niego zlokalizowany jest centralnie, cechuje go asymetria oraz obecność przegrody. Zdjęcie C przedstawia pęcherzyk ciążyowy zawierający pęcherzyk żółtkowy oraz wolny płyn. Zdjęcie D przedstawia objaw pierścienia – hieprechogeniczny pierścień wokół zlokalizowanego pozamacicznie pęcherzyka żółtkowego. Na zdjęciu E widoczna jest ciąża pozamaciczna w postaci guza zlokalizowanego w okolicy przydatków, oddzielnego od jajnika, bez ewidentnego pęcherzyka ciążyowego. Guz ma wymiary 2,2 na 2,2 cm. (Dzięki uprzejmości Eileen Wang, MD, University of Pennsylvania, Filadelfia.)

teau lub narastanie stężenia hCG, istnieje duże podejrzenie ciąży ekto-powej. Pacjentka z malejącym stężeniami hCG może być monitorowana za pomocą regularnie powtarzanego

badania do czasu, kiedy wartości hCG będą niewykrywalne lub badanie histopatologiczne materiału z jamy macicy nie wykaże obecności kosmków. W jednym z badań opisującym 111

pacjentek z rozpoznanymi nieprawidłowo rozwijającymi się ciążami o nieokreślonej lokalizacji, które poddano zabiegowi wyłuszczenia jamy macicy, obecność kosmków w materiale

TABELA 2

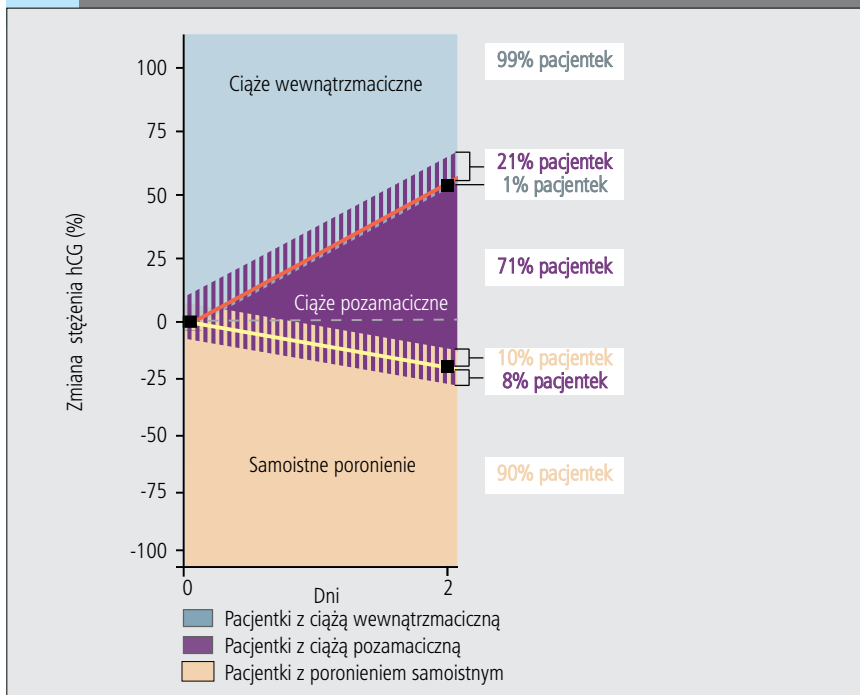
Spodziewana zmiana w stężeniu hCG w pierwszym tygodniu monitorowania kobiet z podejrzeniem ciąży pozamacicznej

Rodzaj ciąży	Zmiana w stężeniu hCG (w procentach)	
	Po 2 dniach	Po 7 dniach
Rozwijająca się ciąża wewnątrzmaciczna*		
U 50% kobiet	124	500
U 85% kobiet	63	256
U 99% kobiet	53	133
Samoistne poronienie†		
Początkowe hCG 50 mIU/ml	-12	-34
Początkowe hCG 500 mIU/ml	-21	-60
Początkowe hCG 2000 mIU/ml	-31	-79
Początkowe hCG 5000 mIU/ml	-35	-84

*Dane wg Barnhart i wsp.³²

†Taką zmianę zaobserwowano u 90% kobiet z poronieniem samoistnym. Dane wg Barnhart i wsp.³³

RYCINA 2. Zmiana stężenia hCG w ciąży wewnątrzmacicznej, pozamacicznej i samoistnym poronieniu



W 71% przypadków zmiany stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) obserwowane w kolejnych pomiarach u kobiet z podejrzeniem ciąży pozamacicznej nie mieszczą się w zakresach oczekiwanych w przypadku pacjentki z rozwijającą się ciążą wewnątrzmaciczną lub poronieniem samoistnym. Narastanie stężenia hCG u 21% kobiet z ciążą pozamaciczną będzie jednak odpowiadać tempu właściwemu dla ciąży wewnątrzmacicznej, a w 8% przypadków zmniejszanie się stężenia hCG będzie sugerowało poronienie samoistne.

tkankowym z jamy macicy potwierdzono w 37% przypadków ogółem i w 51% przypadków kobiet, u których wyjściowe stężenia hCG przekraczały 1500 mIU/ml. Takie wy-

niki pozwoliły wykluczyć ciążę pozamaciczną.³⁸

Powtórzenie badania ultrasonograficznego 2 do 7 dni po zgłoszeniu się pacjentki pozwala na lokalizację ciąży

niewidocznej podczas pierwszego badania. Opisy przypadków wskazują, że kontrolne badanie USG wykonane u pacjentek z niejasną sytuacją do 7 dni po pierwszym zgłoszeniu pozwoli zidentyfikować 90% ciąży pozamacicznych.^{22,39} Z drugiej strony, zwłoka w ustaleniu diagnozy może skutkować pęknięciem nierozpoznanej ciąży jajowodowej.

U kobiet z malejącym stężeniem hCG w surowicy kolejne pomiary należy wykonywać do czasu, aż hCG stanie się niewykrywalne, co może trwać do 6 tygodni. U kobiet, u których nie potwierdzono ciąży wewnątrzmacicznej, ryzyko pęknięcia ciąży pozamacicznej utrzymuje się do czasu, aż hCG przestanie być wykrywane w surowicy.²⁵ U pacjentek ze wzrastającymi stężeniami hCG należy powtórzyć badanie ultrasonograficzne, szczególnie wtedy, gdy wartość ta przekroczyła zakres stężeń dyskryminacyjnych.

Wykazano, że decyzje podejmowane na podstawie dwóch pierwszych wyników pomiaru hCG (wykonanych w odstępie 48 h),^{40,41} systemu punktowego (uwzględniającego wiek kobiety, obecność lub brak krwawienia z dróg rodnych, przebyte poronienie lub ciążę pozamaciczną oraz wstępny wynik badania hCG)⁴² oraz pojedynczego pomiaru stężenia progesteronu w surowicy⁴³ mają wartość predykcyjną w określaniu ostatecznej lokalizacji ciąży. Ani czułość, ani swoistość tych metod nie są jednak na tyle satysfakcjonujące, aby zrezygnować z dalszych badań i obserwacji pacjentki.

Postępowanie

Ciąża pozamaciczna może być leczona farmakologicznie lub operacyjnie. Leczenie operacyjne może obejmować wycięcie objętego chorobą jajowodu (salpingektomia) lub nacięcie jajowodu i usunięcie ciąży, z zachowaniem jajowodu (salpingostomia). Optyczną i preferowaną techniką zabiegową jest laparoscopia.^{12,13} Laparotomia zarezerwowana jest dla pacjentek z obfitym krwawieniem dotrzewnowym, niewydolnych krążeniowo lub z niewystarczającym

uwidocznieniem narządów miednicy w czasie laparoskopii.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że u kobiet po salpingostomii wskaźnik ciąży wewnątrzmacicznych jest większy w porównaniu z pacjentkami po salpingektomii (odpowiednio 73 i 57%), ale większy jest także wskaźnik kolejnej ciąży pozamacicznej (15 vs 10%).¹¹⁻¹³ Po salpingostomii wymagane jest monitorowanie stężenia hCG w surowicy, ponieważ stwierdzono, że u 5-20% pacjentek w jajowodzie pozostają komórki trofoblastu. W przypadku potwierdzenia przetrwałej ciąży pozamacicznej można wdrożyć postępowanie zabiegowe lub zastosować adiuwantowe leczenie metotreksatem.⁴⁴ Decyzja o tym, czy wykonać salpingostomię, czy salpingektomię często podejmowana jest już w trakcie operacji, w zależności od stopnia uszkodzenia zajętego jajowodu oraz stanu drugiego jajowodu. Wpływ na nią ma także wywiad położniczy pacjentki, jej ewentualne plany rozrodcze, dostępność technik rozrodu wspomaganego medycznie oraz umiejętności operatora.

Postępowanie zachowawcze

Postępowanie zachowawcze obejmujące domięśniowe podanie metotreksatu – antagonisty kwasu foliowego – stanowi powszechnie stosowaną i bezpieczną alternatywę dla leczenia operacyjnego.⁴⁵⁻⁴⁷ Nazwy poszczególnych protokołów stosowania metotreksatu – schemat pojedynczej dawki, podwójnej, wielodawkowy, określają raczej liczbę zamierzonych niż rzeczywiście podanych dawek leku. Protokoły leczenia metotreksatem zamieszczono w tabeli 1, w Supplementary Appendix dostępnym wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org.

W porównaniu z protokołem wielodawkowym schemat oparty na jednej dawce jest powszechniej stosowany i wymaga mniejszej liczby wizyt, jednak związany jest z częstszymi niepowodzeniami leczenia. Metaanaliza obejmująca badania nierandomizowane wykazała, że w przypadku leczenia powtarzanymi dawkami metotreksatu wskaźnik skutecznych wyleczeń sięgał 93% (95% przedział ufności

[PU] 89-96), natomiast w przypadku schematu jednodawkowego 88% (95% PU 86-90).⁴⁸ Iloraz szans dla niepowodzenia leczenia jedną dawką w porównaniu do leczenia według protokołu wielodawkowego, po uwzględnieniu wartości stężenia hCG, wyniósł 2,0 (95% PU 1,1-3,6, $p=0,03$) oraz 4,8 (95% PU 1,8-12,6) po dodatkowym skorygowaniu go o występowanie lub nie czynności serca zarodka. Inne małe, ale randomizowane badanie również wykazało mniejszą skuteczność leczenia operacyjnego na podaniu jednej dawki metotreksatu w porównaniu z leczeniem według schematu wielodawkowego (89 vs 93%), jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie.⁴⁹ Podawanie leku w schemacie dwudawkowym miało zwiększyć skuteczność terapii bez konieczności zwiększania liczby wizyt lekarskich w porównaniu do schematu jednodawkowego, ale dotychczas tej skuteczności nie porównano z innym schematami.⁴⁶ Czynniki związane z niepowodzeniem leczenia obejmują wyjściowe stężenie hCG przekraczające 5000 mIU/ml,⁵⁰ ultrasonograficzne potwierdzenie obecności wolnego płynu w otrzewnej w umiarkowanej lub dużej objętości, stwierdzenie czynności serca zarodka oraz wzrost stężenia hCG przed leczeniem przekraczający 50% w ciągu 48 h.

Należy unikać leczenia farmakologicznego w przypadkach podejrzenia ciąży pozamacicznej, w których nie wykluczono jednoznacznie możliwości poronienia, gdyż w przypadku całkowitego poronienia może się okazać, że chemioterapię zastosowano niepotrzebnie.⁵¹ Zwiększa to liczbę wizyt lekarskich przypadających na pacjentkę, bez oszczędności finansowych ani zmniejszenia wskaźnika powikłań.⁵² Brak ostatecznego rozpoznania utrudnia udzielenie pacjentce i jej rodzinie rzetelnej konsultacji dotyczącej przyszłej płodności oraz ryzyka ciąży pozamacicznej.

Leczenie zabiegowe vs farmakologiczne

Badania randomizowane, porównujące leczenie farmakologiczne z laparosko-

pową salpingostomią w postępowaniu z niepękniętą ciążą pozamaciczną, wykazały nieistotnie większy wskaźnik skutecznych wyleczeń w przypadku zastosowania metotreksatu w schemacie wielodawkowym (względny wskaźnik skuteczności 1,8, 95% PU 0,73-4,6) oraz istotnie mniejszą skuteczność leczenia w przypadku schematu jednodawkowego (względny wskaźnik skuteczności 0,82, 95% PU 0,72-0,94) w porównaniu z salpingostomią.^{12,13} Analiza opłacalności leczenia wykazała, że stosowanie metotreksatu jest tańsze w porównaniu z laparoskopią jedynie w przypadkach, w których laparoscopia nie jest konieczna do rozpoznania ciąży pozamacicznej, a stężenia hCG są większe niż 1500 mIU/ml.⁵³ Wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że wskaźnik pacjentek, u których drożność jajowodów została zachowana (62-90%) oraz częstość ponownej ciąży pozamacicznej (8-15%) są podobne dla obu rodzajów leczenia.^{12,13}

W części przypadków ciąży pozamacicznych do wyleczenia dochodzi samoistnie. Chociaż badania oparte na opisach przypadków wskazują, że samoistne wyleczenie dotyczy nawet 70%, te wskaźniki pochodzą z analizy wybranych przypadków wczesnych ciąż jajowodowych z malejącym stężeniem hCG, które w chwili rozpoznania nie przekraczały 1000 mIU/ml.⁵⁴ Kobiety, którym proponuje się postępowanie wyczekujące (tj. ścisłą obserwację), należy poinformować o potencjalnym ryzyku pęknięcia jajowodu pomimo zmniejszenia się stężenia hCG w surowicy.

Kwestie nierozstrzygnięte

Wśród danych pochodzących z randomizowanych badań brakuje informacji dotyczących optymalnego postępowania w przypadku ciąży pozamacicznej (zabiegowego vs zachowawczego) z uwzględnieniem wskaźnika nawrotów oraz rokowania dotyczącego przyszłej płodności. Brakuje również danych pochodzących z randomizowanych badań porównujących skuteczność salpingostomii w stosunku do salpingektomii. Nie ustalono, przy jakich wartościach stężenia hCG

TABELA 3

Przeciwwskazania do leczenia zachowawczego stosowanym systemowo metotreksatem w przypadku ciąży pozamacicznej*

Przeciwwskazania	ACOG [†]	ASRM [‡]
Przeciwwskazania bezwzględne	Karmienie piersią, potwierdzony w badaniach laboratoryjnych niedobór odporności, zaburzenia hematologiczne (hipoplazja szpiku, leukopenia, małopłytkowość lub istotna klinicznie niedokrwistość), znana nadwrażliwość na metotreksat, aktywna choroba płuc, choroba wrzodowa, zaburzenia czynności wątroby lub nerek, alkoholizm, alkoholowe uszkodzenie wątroby lub inna przewlekła choroba wątroby	Karmienie piersią, udowodniony niedobór odporności, umiarkowana do ciężkiej niedokrwistość, leukopenia lub małopłytkowość, nadwrażliwość na metotreksat, aktywna choroba płuc lub choroba wrzodowa, istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, ciąża wewnątrzmaciczna
Przeciwwskazania względne	Zmiana odpowiadająca ciąży pozamacicznej w postaci guza o średnicy >3,5 cm, czynność serca zarodka	Zmiana odpowiadająca ciąży pozamacicznej o średnicy >4 cm w badaniu ultrasonograficznym sondą przezpochwową, czynność serca zarodka stwierdzona w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym, brak zgody pacjentki na przetoczenie krwi, brak możliwości monitorowania pacjentki, wysokie wyjściowe stężenie hCG (> 5000 mIU/ml)
Wybór protokołu na podstawie wartości stężenia hCG	Protokół wielodawkowy może być stosowny w przypadku stężenia hCG w chwili rozpoznania >5000 mIU/ml	Pojedyncza dawka metotreksatu lepsza w przypadku pacjentek z niskim wyjściowym stężeniem hCG

*ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, ASRM – American Society for Reproductive Medicine

[†]Dane American College of Obstetricians and Gynecologists¹⁰

[‡]Dane Practice Committee American Society for Reproductive Medicine.⁵¹

metotreksat jest przeciwwskazany, ani w których przypadkach zalecany jest dany protokół stosowania tego leku. W jednym z artykułów przeglądowych stwierdzono, że skuteczność metotreksatu jest istotnie mniejsza, jeżeli stężenie hCG przekracza 5000 mIU/ml,⁵⁰ w innej pracy o podobnym charakterze podano, że wielodawkowy schemat podawania metotreksatu powinien być stosowany wyłącznie u pacjentek z wyjściowym stężeniem hCG mniejszym niż 3000 mIU/ml, a jednodawkowy może być rozważany przy hCG poniżej 1500 mIU/ml.¹²

Wytyczne

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) oraz American Society for Reproductive Medicine (ASRM) opublikowały wytyczne postępowania zachowawczego w ciąży pozamacicznej.^{10,51} Stanowią one konsensus w kwestii potrzeby pewnego ostatecznego rozpoznania oraz oceny stanu zdrowia pacjentki przed włączeniem leczenia, ogólnych przeciwwskazań do leczenia oraz związków

między wysokimi stężeniami hCG a ryzykiem niepowodzenia leczenia (tab. 3).

Podsumowanie i rekomendacje

Pacjentka opisana na wstępie artykułu ma objawy ciąży pozamacicznej. Są to oczywiście objawy nieswoiste. U wielu pacjentek nie wstępują żadne znane czynniki ryzyka ciąży pozamacicznej. U kobiety z krwawieniem z dróg rodnych lub dolegliwościami bólowymi oraz dodatnim wynikiem testu ciążyowego należy wykonać przezpochwowe badanie ultrasonograficzne w celu potwierdzenia lub wykluczenia ciąży wewnątrz- lub pozamacicznej. W przypadku niediagnostycznego wyniku badania, w celu oceny żywotności i rodzaju ciąży, przydatne są kilkakrotna ilościowa ocena stężenia hCG w surowicy oraz powtórzenie badania ultrasonograficznego. Oprócz badania USG lokalizację ciąży można potwierdzić, wykonując zabieg wytyczekowania jamy macicy i oceniając uzyskany materiał w badaniu histopatologicznym lub też na drodze laparo-

skopii. W przypadku wczesnego rozpoznania ciąży pozamacicznej możliwe jest klasyczne postępowanie operacyjne (salpingostomia lub salpingektomia) lub leczenie farmakologiczne metotreksatem, co zmniejsza ryzyko powikłań, w tym pęknięcia jajowodu, konieczności nagłej interwencji zabiegowej oraz związanej z tym zachorowalności i śmiertelności.

Praca finansowana przez grant National Institute of Health (NIH) (R01 HD36455). Nie zgłoszono żadnego potencjalnego konfliktu interesów związanego z powyższym artykułem.

From the England Journal of Medicine 2009; 360: 379-387. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2009, 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

PIŚMIENICTWO

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
2. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy related mortality surveillance – United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-9.
3. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005;105:1052-7.
4. Dorfman SF. Deaths from ectopic pregnancy, United States, 1979 to 1980. *Obstet Gynecol* 1983;62:334-8.

5. Ectopic pregnancy – United States, 1990–1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:46-8.
6. Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996;65:1093-9.
7. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril 2006;86:36-43.
8. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol 2006;107:595-604.
9. Maymon R, Shulman A. Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy. Hum Reprod Update 1996;2:541-51.
10. ACOG Practice Bulletin no. 94: medical management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2008;111:1479-85.
11. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107:399-43. [Erratum, Obstet Gynecol 2006;107:955.]
12. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2008;14:309-19.
13. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007;24: CD000324.
14. Mol BW, van der Veen F, Bossuyt PM. Symptom-free women at increased risk of ectopic pregnancy: should we screen? Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:661-72.
15. Goldstein SR, Wolfson R. Endovaginal ultrasonographic measurement of early embryonic size as a means of assessing gestational age. J Ultrasound Med 1994;13:27-31.
16. Bradley WG, Fiske CE, Filly RA. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. Radiology 1982;143:223-6.
17. Rossavik IK, Torjusen GO, Gibbons WE. Conceptual age and ultrasound measurements of gestational sac and crown-rump length in *in vitro* fertilization pregnancies. Fertil Steril 1988;49:1012-7.
18. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lind-sey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. Radiology 1992;182:501-5.
19. Goldstein SR. Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. Obstet Gynecol 1992;80:670-2.
20. Levi CS, Lyons EA, Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SC. Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. Radiology 1990;176:71-4.
21. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. J Ultrasound Med 1990;9:631-6.
22. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. Hum Reprod 2007; 22:2824-8.
23. Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005; 20:1404-9.
24. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. J Ultrasound Med 1994;13:259-66.
25. Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet Gynecol 1994;84:1010-5.
26. Shalev E, Yarom I, Bustan M, Weiner E, Ben-Shlomo I. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. Fertil Steril 1998; 69:62-5.
27. Condous G, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels for the investigation of pregnancies of unknown location. Int J Gynaecol Obstet 2004;86:351-7.
28. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of women with pregnancies of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:231-6.
29. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. Obstet Gynecol 1999;94:583-7.
30. Romero R, Kadar N, Jeanty P, et al. Diagnosis of ectopic pregnancy: value of the discriminatory human chorionic gonadotropin zone. Obstet Gynecol 1985; 66:357-60.
31. Cacciatore B, Stenman UH, Ylöstalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/L (IRP). Br J Obstet Gynaecol 1990;97: 904-8.
32. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. Obstet Gynecol 2004;104:50-5.
33. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. Obstet Gynecol 2004;104:975-81.
34. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. Obstet Gynecol 1981;58:162-6.
35. Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, et al. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. Hum Reprod 2006;21:823-8.
36. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006;107:605-10.
37. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. Fertil Steril 2006;86:454-9.
38. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100: 505-10.
39. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. Hum Reprod 2006;21:2706-10.
40. Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. Hum Reprod 2004; 19:1900-10.
41. Kirk E, Condous G, Haider Z, et al. The practical application of a mathematical model to predict the outcome of pregnancies of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:311-5.
42. Barnhart KT, Casanova B, Sammel MD, Timbers K, Chung K, Kulp JL. Prediction of location of a symptomatic early gestation based solely on clinical presentation. Obstet Gynecol 2008;112:1319-25.
43. Mol BW, Lijmer JG, Ankum W, van der Veen F, Bossuyt PMM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Hum Reprod 1998;13:3220-7.
44. Seifer DB, Gutman JN, Grant WD, Kamps CA, DeCherney AH. Comparison of persistent ectopic pregnancy after laparoscopic salpingostomy versus salpingectomy at laparotomy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1993;81:378-82.
45. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1759-65.
46. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain JK, Chakhtoura NA. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. Fertil Steril 2007;87:250-6.
47. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. Fertil Steril 1989;51: 435-8.
48. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol 2003;101:778-84.
49. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. Fertil Steril 2006; 85:1661-6.
50. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril 2007; 87:481-4.
51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 2006;86:Suppl:S96-S102.
52. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared to first performing a dilatation and curettage. Fertil Steril 2005;83:376-82.
53. Mol BWJ, Hajenius PJ, Engelsbel S, et al. Treatment of tubal pregnancy in the Netherlands: an economic comparison of systemic methotrexate administration and laparoscopic salpingostomy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:945-51.
54. Ylöstalo P, Cacciatore B, Koskimies A, et al. Conservative treatment of ectopic pregnancy. Ann N Y Acad Sci 1991;626: 516-23.