View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

VIA MEDICA

Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017
tom 2, nr 1, strony 16–21
Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2451–0122

Leczenie zachowawcze ciąży ektopowej

Conservative treatment of ectopic pregnancy

Katarzyna Pniewska-Undro[1], Dariusz Wydra[2], Anna Abacjew-Chmyłko[2]

[1]Oddział Położnictwa i Ginekologii, Szpital Specjalistyczny w Wejherowie

[2]Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Ciąża ektopowa stanowi jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności matek w I trymestrze ciąży. Jest definiowana jako stan, w którym pęcherzyk ciążowy implantuje się poza jamą macicy i stanowi 1–2% wszystkich ciąż. Charakterystyczne objawy w postaci opóźnionego krwawienia miesięcznego, nieprawidłowych krwawień z narządów płciowych i bólu brzucha rzadko występują jednocześnie, zwłaszcza na wczesnych etapach ciąży.

Znajomość czynników ryzyka oraz wykorzystanie ultrasonografii i seryjnych oznaczeń stężeń gonadotropiny kosmówkowej pozwalają na ustalenie rozpoznania, zanim pojawią się niepokojące symptomy, a tym samym w części przypadków uniknąć leczenia operacyjnego.

Leczenie zachowawcze ciąży ektopowej polegające na zastosowaniu metotreksatu wymaga starannej kwalifikacji pacjentek, niemniej jednak wiąże się z krótszym czasem hospitalizacji i znaczną redukcją kosztów leczenia. Celem pracy było przedstawienie aktualnego piśmiennictwa w aspekcie skuteczności zachowawczego leczenia ciąży ektopowej i odpowiedniej kwalifikacji pacjentek do terapii.

Słowa kluczowe: ciąża ektopowa, metotreksat, protokoły leczenia

Gin. Perinat. Prakt. 2017; 2, 1: 16–21

Wstęp

Ciąża ektopowa jest definiowana jako stan, w którym pęcherzyk ciążowy implantuje się poza jamą macicy, dotyczy 1–2% wszystkich ciąż [1, 2]. Od roku 1980 w Stanach Zjednoczonych nastąpił znaczący spadek śmiertelności kobiet z powodu ciąży ektopowej z 1,15/100 tys. żywych urodzeń w latach 1980–1984 do 0,5/100 tys. w latach 2003–2007. Prognozy na lata 2013–2017 zakładają dalszą tendencję spadkową do 0,36/100 tys. żywych urodzeń [3]. Mimo to jest to nadal jedna z najczęstszych przyczyn zgonów matek w I trymestrze ciąży [4]. Diagnoza może być bardzo trudna ze względu na mało charakterystyczne objawy. Należą do nich brak miesiączki, ból brzucha, krwawienie z narządów płciowych, tkliwość w rzucie przydatków. Należy pamiętać, że około 9% kobiet nie zgłasza żadnych dolegliwości bólowych, a 36% tkliwości w rzucie przydatków [5]. Ponadto ciąża ektopowa może mieć symptomatologię zbliżoną do innych chorób ginekologicznych, urologicznych, jak również gastroenterologicznych. Należy różnicować ją z zapaleniem przydatków, pękniętą torbielą jajnika, poronieniem, skrętem jajnika, infekcją układu moczowego, zapaleniem wyrostka robaczkowego, a nawet ostrym zapaleniem trzustki [6, 7]. Znajomość czynników ryzyka, takich jak przebyta ciąża ektopowa, przebyte operacje w obrębie miednicy mniejszej, przebyte operacje w obrębie jajowodów, infekcje *Chlamydia trachomatis*, poronienia samoistne i indukowane, wiek powyżej 35 roku życia, palenie tytoniu, niepłodność w wywiadzie, nieskuteczność antykoncepcji opartej na progestagenach lub wkładce wewnątrzmacicznej [4, 8–12], pozwala na szybsze postawienie trafnej diagnozy.

Adres do korespondencji: Katarzyna Pniewska-Undro, Oddział Położnictwa i Ginekologii, Szpital Specjalistyczny im. Floriana Ceynowy, ul. dr. A. Jagalskiego 10, 84–200 Wejherowo

Obecnie podstawową metodą diagnostyczną ciąży o nieznanej lokalizacji jest połączenie ultrasonografii przezpochwowej (TUS, *transvaginal ultrasound*) i seryjnych oznaczeń stężeń podjednostki β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*). Wczesne rozpoznanie pozwala na zastosowanie bardziej zachowawczego leczenia oraz powoduje zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności pacjentek, jak również wiąże się z krótszym czasem hospitalizacji i znaczną redukcją kosztów leczenia [1, 13]. Aktualnie obowiązujące standardy leczenia ciąży ektopowej obejmują postępowanie wyczekujące, leczenie farmakologiczne lub operacyjne. Właściwa strategia postępowania podyktowana jest wieloma czynnikami, wśród których należy wymienić stan kliniczny, obraz ultrasonograficzny, stężenie β-hCG, plany rozrodcze pacjentki, chęć uczestnictwa w regularnych kontrolach, dlatego też każda kobieta z rozpoznaną ciążą ektopową powinna być traktowana indywidualnie.

Celem pracy było przedstawienie aktualnego piśmiennictwa w aspekcie skuteczności zachowawczego leczenia ciąży ektopowej i odpowiedniej kwalifikacji pacjentek do terapii.

Metotreksat

Około 40% kobiet z rozpoznaną ciążą ektopową może być zakwalifikowana do leczenia farmakologicznego, a 90% z nich ma szansę na terapię zakończoną sukcesem i uniknięcie operacji [14]. Obecnie zastosowanie metotreksatu jest coraz częstsze ze względu na lepsze metody diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie nieprawidłowej implantacji jaja płodowego już na wczesnym etapie rozwoju.

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego. Hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej katalizującej przemianę dihydrofolianu w tetrahydrofolian, a tym samym syntezę DNA. Działa wybiórczo na szybko dzielące się komórki, w tym komórki trofoblastu [15]. Wyniki dotyczące początków stosowania metotreksatu w leczeniu ciąży ektopowej opublikowane przez Tanakę i wsp. sięgają lat 80. i obejmowały protokół wielodawkowy [16]. Polega on na naprzemiennym domięśniowym stosowaniu metotreksatu w dawce 1 mg na kg masy ciała w 1., 3., 5. i 7. dniu leczenia do maksymalnie 4 dawek i leukoworyny (kwas folinowy) w dawce 0,1 mg na kg masy ciała w 2., 4., 6. i 8. dniu leczenia. Włączenie kwasu folinowego do schematu miało na celu zmniejszenie efektów ubocznych metotreksatu. Spadek stężenia β-hCG o minimum 15% w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie dwudniowym upoważnia do zaprzestania dalszego podawania leku.

W 1991 roku Stovall i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym ocenili skuteczność protokołu jednodawkowego. Pozytywną odpowiedź na terapię stwierdzono u 96,7% kobiet [17].

Protokół jednodawkowy zakłada domięśniowe podanie 50 mg metotreksatu na m^2 powierzchni ciała. Stężenie β-hCG podlega ocenie w 4. i 7. dniu leczenia. W odróżnieniu od schematu wielodawkowego nie wymaga suplementacji kwasu folinowego, jest lepiej tolerowany przez pacjentki. Jeżeli w 7. dniu terapii stężenie β-hCG spadnie o mniej niż 15%, należy podać kolejną dawkę leku. Mniejsza liczba działań niepożądanych, uproszczony i bardziej akceptowalny przez pacjentki protokół sprawiły, że obecnie jest powszechnie stosowany w zachowawczym leczeniu ciąży ektopowej, mimo iż jego skuteczność jest niższa w stosunku do schematu wielodawkowego [18]. W metaanalizie Barnharta i wsp. z 2003 roku skuteczność protokołu wielodawkowego oceniono na 92,7% [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 89–96], natomiast protokołu opartego na jednej dawce na 88,1% [95% CI 86–90] [18, 19].

Cohen i wsp. oznaczyli stężenia β-hCG w 1., 4. i 7. dniu od podania metotreksatu w celu oceny, przy jakim stężeniu należy spodziewać się konieczności podania kolejnej dawki leku. Metotreksat otrzymało łącznie 409 kobiet, drugiej dawki leku wymagały 73 pacjentki (17,8%). Spośród tej grupy u 58 pacjentek (79,5%) stwierdzono pozytywną odpowiedź na leczenie, 15 pacjentek (20,5%) wymagało interwencji chirurgicznej (mediana stężenia β-hCG w 1., 4. i 7. dniu leczenia była znacznie wyższa w tej grupie). Stężenie β-hCG w 1. dniu leczenia był jedynym czynnikiem predykcyjnym zapotrzebowania na drugą dawkę metotreksatu i skuteczności leczenia (punkt odcięcia wynosił 2,234 mIU/ml) [20]. Z kolei Yıldırım i wsp. w swoim retrospektywnym badaniu po przeanalizowaniu wybranych parametrów ultrasonograficznych i laboratoryjnych wykazali, że spadek stężenia β-hCG o mniej niż 22% pomiędzy 1. a 4. dniem leczenia może być czynnikiem predykcyjnym zapotrzebowania na kolejne dawki metotreksatu. Zarówno wielkość zmiany odpowiadającej ciąży ektopowej, jak i grubość endometrium nie różniła się istotnie między grupami [21].

Analizując wskazania do konkretnej formy terapii istotny jest aspekt płodności. Uyar i wsp. ocenili wpływ protokołu na rezerwę jajnikową. W badaniu uczestniczyły 82 pacjentki z ciążą ektopową i 80 zdrowych kobiet. U 49 kobiet (59,8%) zastosowano pojedynczą dawkę metotreksatu, zaś u 33 kobiet (40,2%) leczenie chirurgiczne — laparoskopię lub laparotomię (wycięcie lub nacięcie jajowodu). Poddano analizie stężenie hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) w 3. dniu cyklu miesiączkowego, stężenie estradiolu (E2), liczbę pęcherzyków w fazie antralnej (AFC, *antral follicle count*) i objętość jajników. W uzyskanych wynikach nie wykazano różnicy pomiędzy grupami [22]. Z kolei Garcia i wsp. ocenili drożność jajowodów podczas histerosalpingografii wyko-

nanej 3 miesiące po terapii metotreksatem. Większość (72,2%) pacjentek poddanych badaniu miało obustronnie drożne jajowody, 18,8% jednostronnie niedrożne, 2,8% obustronnie niedrożne, natomiast u 6,2% jajowody były drożne, ale pasaż środka cieniującego był utrudniony [23].

Kolejnym aspektem istotnym z punktu widzenia kobiet w wieku rozrodczym poddanych terapii metotreksatem jest czas, po którym można planować ciążę bez obaw o teratogenne działanie leku. Svirsky i wsp. przeanalizowali przypadki 314 kobiet, które zaszły w ciążę po farmakologicznym leczeniu ciąży ektopowej. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie malformacji płodów, niekorzystnych wyników położniczych w grupie, w której do zapłodnienia doszło w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, w porównaniu z grupą, w której zapłodnienie nastąpiło po 6 miesiącach [24]. Ponieważ dane nie są wystarczające, aby wyciągnąć ostateczne wnioski, zalecenie co najmniej 3-miesięcznej przerwy u kobiet planujących ciążę wydaje się rozsądne [25].

Analizując schematy najczęściej stosowane w leczeniu pacjentek z ciążą ektopową, należy wspomnieć o protokole dwudawkowym. Barnhart, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom pacjentek co do mniejszej liczby wkłuć i wizyt kontrolnych przy zachowaniu tej samej skuteczności, przedstawił protokół oparty na stosowaniu metotreksatu w dawce 50 mg/m^2 powierzchni ciała dwukrotnie (dni 0. i 4.). Oznaczenia stężenia hCG dokonuje się w 4. i 7. dniu leczenia. Brak spadku stężenia hCG o minimum 15% przy stabilnym obrazie klinicznym jest wskazaniem do zastosowania kolejnej dawki metotreksatu w 7. dniu leczenia. Skuteczność schematu oceniono na 87% [19, 26].

Sukces terapii zależy od właściwego zakwalifikowania pacjentek do leczenia. Zgodnie z zaleceniami *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) właściwymi kandydatkami do leczenia farmakologicznego są pacjentki wydolne hemodynamicznie, u których wykluczono ciążę wewnątrzmaciczną i nie stwierdzono nadwrażliwości na metotreksat. Ponadto wartość stężenia hCG poniżej 5000 mIU/ml, średnica zmiany odpowiadającej ciąży ektopowej poniżej 3,5 cm bez wykładników przerwania ciągłości jej ściany, brak akcji serca zarodka — wiążą się z szansą na sukces terapii [27]. Ze względu na fakt, iż jej monitorowanie odbywa się ambulatoryjnie, pacjentki muszą być świadome większej liczby wizyt kontrolnych i akceptować taką formę leczenia. U pacjentek leczonych metotreksatem stężenie hCG powinno być oznaczane co tydzień, aż do uzyskania wyników ujemnych. Objawy sugerujące brak skuteczności leczenia bądź też pęknięcie ciąży ektopowej (niestabilność hemodynamiczna, narastający ból brzucha, wzrost stężenia hCG o ponad 53% w ciągu 2 dni po zastosowaniu 4 dawek metotreksatu zgodnie z protokołem wielodawkowym lub 2 dawek według protokołu jednodawkowego) są wskazaniem do hospitalizacji i leczenia chirurgicznego [28, 29].

Przeciwwskazania do zastosowania leku obejmują: karmienie piersią, ciążę wewnątrzmaciczną, niedobory odporności, marskość wątroby, inne przewlekłe choroby wątroby, choroby układu krwiotwórczego (hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość), nadwrażliwość na metotreksat, aktywne choroby płuc, chorobę wrzodową, zaburzenia hematologiczne, nieprawidłową funkcję wątroby i nerek [27].

Kwalifikacja pacjentek do podania metotreksatu poza wykluczeniem przeciwwskazań powinna obejmować ocenę morfologii krwi, grupy krwi i czynnika Rh, parametrów wątrobowych i nerkowych [29]. W badaniach Pereiry i wsp. nie zaobserwowano pogorszenia wyników laboratoryjnych zmierzonych w 7. dniu obserwacji po zastosowaniu protokołu jedno- i dwudawkowego w porównaniu z pomiarami początkowymi [morfologia krwi, stężenie aminotransferazy alaninowej (Alat), aminotransferazy asparaginianowej (Aspat), albuminy, bilirubiny całkowitej, kreatyniny, azot mocznika (BUN)]. W związku z powyższym powtarzanie pomiarów może okazać się zbędne [30].

Gefitinib

W ostatnim czasie opisano zastosowanie kombinacji metotreksatu i gefitinibu w leczeniu ciąży ektopowej zlokalizowanej w miejscach mniej typowych. Około 97% ciąż ektopowych implantuje się w obrębie jajowodów [31]. Niemniej jednak w związku z coraz szerszym zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu, jak również wzrostem odsetka cięć cesarskich zwiększa się liczba ciąż o rzadszej lokalizacji — w obrębie części śródściennej jajowodu, w bliźnie po przebytym cięciu cesarskim, w szyjce macicy bądź dowolnym miejscu jamy brzusznej. Stanowią one duże wyzwanie dla klinicystów zarówno w kwestii diagnostyki, jak i doboru optymalnych form terapii. Późniejsze rozpoznania, a tym samym wyższe stężenia β-hCG (> 5000 mIU/ml) stanowią negatywny czynnik prognostyczny terapii metotreksatem [27].

Gefitinib jest wybiórczym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), który występuje również w syncytiotrofoblaście. Połączenie metotreksatu i gefitinibu powoduje nie tylko zahamowanie wzrostu komórek, ale również indukuje apoptozę [32]. Horne i wsp. w swoim badaniu dotyczącym leczenia ciąży ektopowej zlokalizowanej w miejscach mniej typowych po raz pierwszy zastosowali kombinację metotreksatu i gefitinibu. Badaniem objęto łącznie 8 kobiet z ciążą ektopową w części śródściennej jajowodu (5) i w bliźnie po przebytym cięciu cesarskim (3), z czego u 6 stężenie hCG przekraczało 5000 mIU/ml (maksymalnie 48 558 mIU/ml). U wszystkich pacjentek stwierdzono odpowiedź na leczenie, przy

czym u 5 konieczne było zastosowanie drugiej dawki metotreksatu [33]. Wyniki są bardzo obiecujące, jednak zanim terapia zostanie zastosowana na szerszą skalę potrzebne są dalsze badania.

W 1955 roku Lund po raz pierwszy opublikował pracę, w której przedstawił sukces leczenia ciąży ektopowej oparty na postawie wyczekującej [34]. Powodzenie zależy od przyjętych kryteriów kwalifikujących pacjentki do terapii. Kobiety z łagodnymi objawami klinicznymi i małymi stężeniami hCG lepiej reagują na taką formę leczenia. Wartość stężenia β-hCG rzędu 2000 mIU/ml, proponowana często jako punkt odcięcia w kwalifikacji pacjentek do leczenia wyczekującego, nie powinna być traktowana jako sztywna górna granica u kobiet asymptomatycznych z podejrzeniem ciąży ektopowej. Z drugiej strony wydaje się, że nie ma zysku z przyjmowania postawy wyczekującej w przypadku wartości stężenia β-hCG przekraczających 3000 mIU/ml. Ze względu na różnorodność pacjentek każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie. Oprócz objawów klinicznych i początkowej wartości β-hCG kolejne pomiary hormonu i ich tendencja spadkowa powinny być czynnikami decydującymi o kontynuacji bądź rezygnacji z dalszego leczenia [35].

Podsumowanie

Ciąża ektopowa jest poważnym problemem związanym z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością kobiet. Aktualne metody diagnostyczne pozwalają wykryć ją na wczesnym etapie rozwoju, a tym samym na zastosowanie leczenia farmakologicznego. Leczenie zachowawcze z zastosowaniem metotreksatu stanowi skuteczną metodę terapii wczesnej, niepękniętej ciąży ektopowej. Leczenie jest bardziej efektywne przy małych stężeniach hCG, niemniej jednak nie ustalono konsensusu co do wartości progowej hormonu, która byłaby najlepszym czynnikiem predykcyjnym wskazującym na możliwy sukces terapii. Metotreksat może być stosowany w leczeniu ciąży ektopowej zlokalizowanej w rogu, szyjce macicy, części śródściennej jajowodu. Lek nie ma niekorzystnego wpływu na rezerwę jajnikową i późniejszą płodność. Zastosowanie protokołu jednodawkowego wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych i prostszym schematem stosowania, jednak jego skuteczność jest niższa. Staranna kwalifikacja pacjentek, wykluczenie obecności przeciwwskazań i rzetelne monitorowanie leczenia zwiększają bezpieczeństwo terapii i szansę na jej pozytywne efekty.

Abstract

Ectopic pregnancy is one of the most common causes of maternal mortality in the first trimester of pregnancy. It is defined as the state in which the gestational sac is implanted outside the uterine cavity and affects 1–2% of all pregnancies. Characteristic symptoms such as delayed menstrual bleeding, vaginal bleeding and abdominal pain rarely occur simultaneously, especially in the early stages of pregnancy.

Knowledge of the risk factors and the use of quantitative measurement of serum concentrations of human chorionic gonadotropin together with transvaginal ultrasonography has improved the diagnosis, therefore medical treatment can be administered in most cases.

Conservative treatment of ectopic pregnancy involving the use of methotrexate requires careful patients' qualification, however, is associated with shorter hospital stay and a significant reduction in treatment costs. The aim of the study was to present current literature about the effectiveness of conservative treatment of ectopic pregnancy and adequate treatment eligibility of patients.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate (MTX), treatment protocols

Gin. Perinat. Prakt. 2017; 2, 1: 16–21

Piśmiennictwo

1. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med. 2009; 361(4): 379–387, doi: 10.1056/NEJMcp0810384, indexed in Pubmed: 19625718.
2. Cameron KE, Senapati S, Sammel MD, et al. Biomarkers for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. Fertil Steril. 2013; 99(4): 1107–1116, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.038, indexed in Pubmed: 23290746.
3. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, et al. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. Obstet Gynecol. 2011; 117(4): 837–843, doi: 10.1097/AOG.0b013e3182113c10, indexed in Pubmed: 21422853.
4. Farquhar C. Ectopic pregnancy. The Lancet. 2005; 366(9485): 583–591, doi: 10.1016/s0140-6736(05)67103-6.

5. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. BMJ. 2000; 320: 916S–919S.
6. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. J Fam Plann Reprod Health Care. 2011; 37(4): 231–240, doi: 10.1136/jfprhc-2011-0073, indexed in Pubmed: 21727242.
7. Mitura K, Romanczuk M. Ruptured ectopic pregnancy mimicking acute pancreatitis. Ginekol Pol. 2009; 80(5): 383–385, indexed in Pubmed: 19548460.
8. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol. 2003; 157(3): 185–194, indexed in Pubmed: 12543617.
9. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. Fertil Steril. 2006; 86(1): 36–43, doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.023, indexed in Pubmed: 16730724.
10. Shaw JLV, Oliver E, Lee KF, et al. Cotinine exposure increases Fallopian tube PROKR1 expression via nicotinic AChRalpha-7: a potential mechanism explaining the link between smoking and tubal ectopic pregnancy. Am J Pathol. 2010; 177(5): 2509–2515, doi: 10.2353/ajpath.2010.100243, indexed in Pubmed: 20864676.
11. Naderi T, Kazerani F, Bahraminpoor A. Comparison of chlamydia infection prevalence between patients with and without ectopic pregnancy using the PCR method. Ginekol Pol. 2012; 83(11): 819–821, indexed in Pubmed: 23379188.
12. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol. 2006; 107(3): 595–604, doi: 10.1097/01.AOG.0000196503.78126.62, indexed in Pubmed: 16507930.
13. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 2000; 95(3): 407–412, indexed in Pubmed: 10711553.
14. Medical treatment of ectopic pregnancy. Fertility and Sterility. 2008; 90(5): S206–S212, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.049.
15. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. Expert Opin Pharmacother. 2001; 2(3): 409–417, doi: 10.1517/14656566.2.3.409, indexed in Pubmed: 11336595.
16. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, et al. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. Fertil Steril. 1982; 37(6): 851–852, indexed in Pubmed: 7084507.
17. Prevost RR, Stovall TG, Ling FW, et al. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 1991; 77(5): 754–757, indexed in Pubmed: 2014091.
18. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol. 2003; 101(4): 778–784, indexed in Pubmed: 12681886.
19. Bachman EA, Barnhart K. Medical management of ectopic pregnancy: a comparison of regimens. Clin Obstet Gynecol. 2012; 55(2): 440–447, doi: 10.1097/GRF.0b013e3182510a73, indexed in Pubmed: 22510626.
20. Cohen A, Bibi G, Almog B, et al. Second-dose methotrexate in ectopic pregnancies: the role of beta human chorionic gonadotropin. Fertil Steril. 2014; 102(6): 1646–1649, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.019, indexed in Pubmed: 25241368.
21. Yıldırım A, Cırık DA, Altay M, et al. Early prediction for the requirement of second or third dose methotrexate in women with ectopic pregnancy, treated with single-dose regimen. Arch Gynecol Obstet. 2015; 291(6): 1327–1332, doi: 10.1007/s00404-014-3593-x, indexed in Pubmed: 25516179.
22. Uyar I, Yucel OU, Gezer C, et al. Effect of single-dose methotrexate on ovarian reserve in women with ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2013; 100(5): 1310–1313, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.040, indexed in Pubmed: 23891021.
23. Garcia Grau E, Checa Vizcaíno MÁ, Oliveira M, et al. The value of hysterosalpingography following medical treatment with methotrexate for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Int. 2011; 2011: 547946, doi: 10.1155/2011/547946, indexed in Pubmed: 21961008.
24. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, et al. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. Reprod Toxicol. 2009; 27(1): 85–87, doi: 10.1016/j.reprotox.2008.11.055, indexed in Pubmed: 19103279.
25. Hackmon R, Sakaguchi S, Koren G. Effect of methotrexate treatment of ectopic pregnancy on subsequent pregnancy. Can Fam Physician. 2011; 57(1): 37–39, indexed in Pubmed: 21252128.
26. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, et al. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2007; 87(2): 250–256, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.054, indexed in Pubmed: 17097649.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol. 2008; 111(6): 1479–1485, doi: 10.1097/AOG.0b013e31817d201e, indexed in Pubmed: 18515537.
28. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, et al. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. Fertil Steril. 2004; 82(5): 1374–1378, doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.066, indexed in Pubmed: 15533363.
29. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013; 100(3): 638–644, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013, indexed in Pubmed: 23849842.
30. Pereira N, Bender JL, Hancock K, et al. Routine monitoring of liver, renal, and hematologic tests after single- or double-dose methotrexate treatment for ectopic pregnancies after in vitro fertilization. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22(7): 1266–1270, doi: 10.1016/j.jmig.2015.07.014, indexed in Pubmed: 26216093.
31. Walker J. Ectopic pregnancy. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2007; 50(1): 89–99, doi: 10.1097/grf.0b013e31802f4f79.
32. Nilsson UW, Johns TG, Wilmann T, et al. Effects of gefitinib, an epidermal growth factor receptor inhibitor, on human placental cell

growth. Obstet Gynecol. 2013; 122(4): 737–744, doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1ba56, indexed in Pubmed: 24084529.

33. Horne AW, Skubisz MM, Tong S, et al. Combination gefitinib and methotrexate treatment for non-tubal ectopic pregnancies: a case series. Hum Reprod. 2014; 29(7): 1375–1379, doi: 10.1093/humrep/deu091, indexed in Pubmed: 24812320.
34. Lund J. Early ectopic pregnancy; comments on conservative treatment. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1955; 62(1): 70–76, indexed in Pubmed: 14354493.
35. Rodrigues SP, de Burlet KJ, Hiemstra E, et al. Ectopic pregnancy: when is expectant management safe? Gynecol Surg. 2012; 9(4): 421–426, doi: 10.1007/s10397-012-0736-6, indexed in Pubmed: 23144641.