

**Szanowni Państwo!**

Zgodnie z tym co napisałem w liście otwierającym rubrykę *Testowego programu edukacyjnego* będziemy publikowali prace omawiające pytania zawarte w poprzednim numerze. Obecnie zamieszczamy krótki artykuł przeglądowy dotyczący ciąży ektopowej, która była tematem testu z poprzedniego wydania *Przeglądu Menopauzalnego*. Tak jak pisałem poprzednio, zapraszamy wszystkich do dyskusji na temat poglądów zawartych w artykule.

Jednocześnie w bieżącym numerze publikujemy pytania dotyczące nowego zagadnienia, jakim jest endometrioza.

Łączę wyrazy szacunku

Grzegorz Jakiel

**Ciąża ektopowa*****Ectopic pregnancy***

Grzegorz Jakiel, Dorota Robak-Chołubek, Joanna Tkaczuk-Włach

Przegląd Menopauzalny 2006; 1: 61–64

*Praca omawia najważniejsze zagadnienia związane z częstym problemem ginekologicznym, jakim niewątpliwie pozostaje ciąża pozamaciczna, z uwzględnieniem jej etiologii, dostępnych badań diagnostycznych i współczesnych opcji leczniczych.*

Ciąża pozamaciczna jest to zagnieżdżenie się zapłodnionej komórki jajowej poza błoną śluzową jamy macicy.

Biorąc pod uwagę lokalizację ciąży pozamacicznej, dotyczy ona przede wszystkim jajowodu – ok. 92%. Inne lokalizacje, to śródścienna – 2,5%, jajnikowa 0,4%, szyjkowa i brzuszna, które występują skrajnie rzadko [1]. Ze względu na implantację blastocysty ciąża jajowodowa może przebiegać jako bańkowa, cieśniowa lub śródścienna.

Częstość występowania ciąży pozamacicznej, biorąc pod uwagę odsetek ogólnej liczby ciąż, wynosi ok. 2% [2]. Biorąc pod uwagę wskaźnik zapadalności w grupie kobiet od 15. do 44. roku życia (liczonego na 100 tys. kobiet) wartość ta waha się od 100 do 175 [3, 4]. Taka różnica w zapadalności wynika z występowania różnorodnych czynników ryzyka w poszczególnych krajach i wiąże się ze stopniem ich rozwoju ekonomicznego. Całkowita liczba ciąż pozamacicznych jest największa w krajach nisko rozwiniętych. O tym jednak, że jest to problem również krajów wysoko rozwiniętych świadczy 3-krotne zwiększenie zapadalności na ciążę pozamaciczną w latach 70. ubiegłego stulecia, tak w Stanach Zjednoczonych, jak i w części krajów europejskich.

**Etiologia**

Powszechnie wiadomo, że do powstania ciąży jajowodowej prowadzi zaburzenie pasażu zapłodnionej komórki jajowej. Przyczyną takiej sytuacji może być nieprawidłowa perystaltyka jajowodu lub nieprawidłowy ruch rzęsek i skurcz mięśniówki jajowodu, spowodowany miejscowymi zaburzeniami regulacyjnymi. Nie można wykluczyć udziału czynnika emocjonalnego w zaburzeniu prawidłowej funkcji jajowodu. Również nieprawidłowy rozwój ciałka żółtego (nieadekwatny poziom progesteronu) może zaburzać pasaż jajowodowy. Nieprawidłowy transport powodują także zewnętrzne czynniki morfologiczno-anatomiczne, jak np. zwężenie jajowodu, zrosty [5], uchyłki. Do głównych przyczyn predysponujących do wystąpienia tego typu patologii należy zaliczyć stany zapalne miednicy mniejszej, powodowane przez różnego rodzaju patogeny. Istotną rolę odgrywa tu *Chlamydia trachomatis*, jedna z najbardziej rozpowszechnionych bakterii przenoszonych drogą płciową. Kolonizacja endometrium i śluzówki jajowodów klinicznie może przebiegać pod postacią PID (*pelvic inflammatory disease*), częściej jednak ma przebieg bezobjawowy [6], którego konsekwencją są zaburzenia funkcji jajowodów i sta-

tystycznie częstsze występowanie ciąży pozamacicznej [7]. Kobiety stosujące różnego rodzaju środki antykoncepcyjne, są mniej narażone na wystąpienie ciąży pozamacicznej w porównaniu do tych, które nie stosują antykoncepcji [6]. Podkreślić należy jednak, że wśród kobiet stosujących wkładkę wewnątrzmaciczną (IUD – *intrauterine device*) znacznie zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania ciąży, w przypadku zaistnienia ciąży współistniejącej z IUD [8]. Po usunięciu wkładki również pozostaje zwiększone ryzyko zajścia w ciążę pozamaciczną, co wiąże się najprawdopodobniej z wcześniejszym występowaniem subklinicznych stanów zapalnych w drogach rodnych [9].

Stwierdzono, iż wcześniejsze występowanie ciąży pozamacicznej zwiększa ryzyko kolejnej takiej ciąży o ok. 10%. Tłumaczy się to przede wszystkim uprzednią interwencją chirurgiczną, nie stwierdzono bowiem obecności innych, jednoznacznych czynników mogących wyjaśnić takie predyspozycje [10]. Poważnym zagrożeniem dla wystąpienia ciąży pozamacicznej są operacje w obrębie miednicy mniejszej, a przede wszystkim operacje jajowodów. Do innych czynników ryzyka należy zaliczyć: leczenie niepłodności, palenie papierosów, wewnątrzmaciczną ekspozycję na dietylostilbestrol (DES).

## Diagnostyka

Należy podkreślić, że aż do 1970 r. więcej niż 80% ciąż pozamacicznych było rozpoznawanych po pęknięciu. Obecnie proporcja ta odwróciła się i ok. 80% z nich rozpoznaje się przed pęknięciem, co wiąże się ze znacznym spadkiem śmiertelności z powodu pęknięcia jajowodu i następowego wstrząsu hipowolemicznego [1]. Zmiana ta jest przede wszystkim spowodowana rozwojem nowych, wysokiej jakości narzędzi diagnostycznych, wymagających jednak szerszej i bardziej wnikliwej oceny w trakcie procesu diagnostycznego.

Czas rozpoznania ma w przypadku ciąży pozamacicznej kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia.

Współcześnie, najważniejsze znaczenie w procesie diagnostycznym, mają:

- ▶ seryjne oznaczenia poziomu beta-hCG,
- ▶ ultrasonografia przezpochwowa,
- ▶ oznaczenie poziomu progesteronu w surowicy krwi,
- ▶ bezpośredni wgląd do jamy otrzewnej za pomocą laparoskopii,
- ▶ diagnostyczne wyżeczki jamy macicy.

Nie można przecenić znaczenia seryjnego oznaczenia poziomu beta-hCG w diagnostyce ciąży pozamacicznej, gdyż w ciąży prawidłowej, w ciągu jej pierwszych 2 mies. trwania stężenie beta-hCG podwaja się co 2 dni [11], natomiast w ciąży pozamacicznej w przeszło 70% mamy do czynienia ze stałym poziomem tego hormonu, a jedynie co piąta ciąża pozamaciczna może mieć prawidłowy przyrost beta-hCG [12].

Podobnie istotnym wydaje się być oznaczenie poziomu progesteronu. Jego poziom jest podwyższony w prawidłowej ciąży, nawet jeśli poziom beta-hCG jest niski [13]. Według literatury poziom progesteronu poniżej 5 ng/ml jest dość wiarygodnym markerem zarówno ciąży pozamacicznej, jak patologicznej ciąży wewnątrzmacicznej.

Ultrasonografia przezpochwowa, przy swoim burzliwym, stałym rozwoju pozwala na 100% czułość wykrywania pozamacicznej lokalizacji ciąży po 5,5 tyg. jej trwania [14]. W przypadku ciąży pozamacicznej w USG często możemy zaobserwować obecność płynu w jamie macicy – jedynie obecność pęcherzyka żółtkowego w jego obrębie, a nie zarysu tarczy zarodkowej (może być artefaktem – np. obecność skrzepów) świadczy o wewnątrzmacicznej lokalizacji jaja płodowego [15]. Należy też pamiętać, że nie można postawić jednoznacznej ultrasonograficznej diagnozy pozamacicznej lokalizacji ciąży w przypadku poziomu beta-hCG poniżej 1 000 mIU/dl [16].

Kolejność trzech pierwszych metod diagnostycznych może ulegać zmianie, w zależności od ich dostępności. Laparoscopia diagnostyczna powinna mieć miejsce, gdy chcemy potwierdzić istnienie ciąży pozamacicznej, przy aktywności beta-hCG i braku cech ciąży w jamie macicy w badaniu ultrasonograficznym, i zwykle natychmiast przejść do zabiegu terapeutycznego [17].

Inne miejsce w szeregu badań diagnostycznych ma wyżeczki jamy macicy – podstawowe znaczenie tego postępowania to możliwość odróżnienia ciąży pozamacicznej od częściowo poronionej lub obumarłej ciąży wewnątrzmacicznej. Momentem rozstrzygającym jest obecność elementów ciąży w preparacie, które mogą być uwidocznione poprzez wstrząsanie wyskrobin w soli fizjologicznej [18].

## Leczenie

W postępowaniu po rozpoznaniu niepękniętej ciąży pozamacicznej można w chwili obecnej wyodrębnić 3 opcje: leczenie chirurgiczne, leczenie farmakologiczne oraz postępowanie wyczekujące.

### Leczenie operacyjne

Leczenie operacyjne jest historycznie pierwszą, stosowaną z powodzeniem, metodą leczenia. Pozwala ono opanować krwawienie oraz usunąć zniszczone tkanki jajowodu. Początkowo metodą z wyboru było usunięcie całego jajowodu, a w późniejszym okresie jego części. Wraz z rozwojem technik laparoskopowych coraz większy odsetek ciąż pozamacicznych był zaopatrywany endoskopowo. Przeprowadzono wiele badań porównujących efektywność operacji otwartych i laparoskopowych, w tym badań prospektywnych, randomizowanych [19]. Generalnie znaleziono zna-

mienną różnicę w czasie hospitalizacji, czasie powrotu do normalnej aktywności i wielkości kosztów bezpośrednich na korzyść operacji laparoskopowych. Oba typy zabiegów nie różnią się jednak od siebie pod względem następowej płodności – różnica nie jest istotna statystycznie [20]. Biorąc pod uwagę za i przeciw, endoskopia powinna być postępowaniem operacyjnym z wyboru w przypadkach niepękniętej ciąży pozamacicznej. Obecnie preferowaną metodą operacyjną pozostaje linijne nacięcie ściany jajowodu na wysokości ciąży po stronie przeciwnej do przyczepu krezki. Rozcięta ściana jajowodu nie wymaga zakładania szwów [20, 21]. Istnieją różnice w sposobach usuwania tkanek trofoblastu z naciętego jajowodu, jednak omawianie tego zagadnienia wykracza poza zakres niniejszego opracowania, a zainteresowanych odsyłamy do odpowiedniej literatury [22].

Operacja przez laparotomię może być brana pod uwagę jako postępowanie lecznicze z wyboru w przypadku pękniętej, o burzliwym przebiegu klinicznym, ciąży ektopowej.

Niezależnie od użytej metody operowania pacjentka powinna mieć oceniane beta-hCG do spadku jego stężenia w surowicy krwi poniżej 5 mIU/ml.

Mimo wielu lat doświadczeń, nadal brak jednoznacznego stanowiska odnośnie wyboru zakresu zabiegu – usuwać z jajowodu jedynie pęcherzyk ciążowy z trofoblastem, czy usuwać jajowód z ciążą? W przypadku obecności drugiego jajowodu zawsze istnieje konieczność indywidualizacji postępowania operacyjnego, natomiast w przypadku jego braku postępowaniem z wyboru powinna być operacja oszczędzająca, o ile stan ogólny miednicy mniejszej oraz całość sytuacji klinicznej pacjentki (np. wiek) nie wskazuje na potrzebę zakwalifikowania jej do leczenia metodami zapłodnienia pozaustrojowego. W takim przypadku jajowód powinien zostać usunięty.

### Leczenie farmakologiczne

W leczeniu farmakologicznym, postępowaniem z wyboru jest zastosowanie methotrexatu – cytostatyku, antagonisty kwasu foliowego, którego działanie manifestuje się w tkankach o gwałtownie dzielących się komórkach. Podanie pojedynczej dawki methotrexatu w ilości 50 mg/m<sup>2</sup> w iniekcji domięśniowej daje od 63 do 94% sukcesu w leczeniu ciąży pozamacicznej [23]. Należy pamiętać, że niepowodzenie leczenia farmakologicznego skutkuje najczęściej pęknięciem jajowodu i ciężkim stanem klinicznym pacjentki, która nie zawsze będzie w tym momencie hospitalizowana. Kardynalne znaczenie ma więc prawidłowa kwalifikacja do leczenia farmakologicznego, uwzględniająca przede wszystkim bezpieczeństwo chorej.

Podstawowym warunkiem jest prawidłowy stan hemodynamiczny chorej, następnie wysokość stężenia beta-hCG w surowicy krwi, która nie powinna przekra-

czać 4 000 mIU/ml oraz brak czynności serca zarodka w badaniu ultrasonograficznym, przy maksymalnej średnicy ciąży nie przekraczającej 3,5–4 cm [24].

Leczenie farmakologiczne wymaga starannego monitorowania. Zwykle powinno oznaczać się stężenie beta-hCG w 4. i 7. dniu po podaniu leku – obniżenie o 15% i więcej świadczy o prawidłowej reakcji na leczenie, brak obniżenia stężenia – wymaga podawania kolejnych dawek leku [25]. Jeżeli stężenie beta-hCG spadnie poniżej 5 mIU/ml, to w 3 mies. od rozpoczęcia terapii należy rozważyć wykonanie histerosalpingografii, celem oceny drożności jajowodów.

Środki farmakologiczne, a głównie wspomniany wyżej methotrexat, mogą być także podawane miejscowo – do ciąży podczas laparoskopii diagnostycznych [26]. Obiecujące wyniki uzyskano przy podawaniu prostaglandyny PGF<sub>2alpha</sub>, ale przy niskich mianach beta-hCG [27].

### Postępowanie wyczekujące

Pewien procent ciąż pozamacicznych ulega samoistnej resorpcji z jajowodu lub poronieniu trąbkowemu i obumarciu. Taka sytuacja biologiczna stwarza możliwość postępowania wyczekującego. Kryteria włączenia do takiej grupy to przekrój zmiany w przydatkach mniejszy niż 4 cm, ilość wolnego płynu w zatoce Douglasa mniejsza niż 100 ml i stężenie beta-hCG nie większe niż 1 000 mIU/ml. Istnieją doniesienia, że wskaźnik sukcesu w tak zdefiniowanej grupie osiąga blisko 75% [28]. Postępowanie wyczekujące wymaga 2-krotnego w ciągu tygodnia oznaczenia beta-hCG i stałej oceny klinicznej chorej – jeśli któryś z tych parametrów zmienia się niekorzystnie, to wskazane jest wdrożenie postępowania farmakologicznego. Jeżeli postępowanie zachowawcze jest zakończone sukcesem, to drożność jajowodów zachowana jest w 93%, a 88% kobiet zachodzi w prawidłową ciążę, co jest pośrednim dowodem na brak zmian morfologicznych i czynnościowych po samoistnej resorpcji ciąży [29]. Jednak brak ostrych kryteriów *brzegowych* stosowania postępowania wyczekującego zmusza klinicystów do traktowania tej metody jedynie jako uzupełniającej.

Podsumowując, wraz z rozwojem narzędzi diagnostycznych problem ciąży pozamacicznej maleje i rzadko są obecnie widywane chore we wstrząsie spowodowanym pęknięciem jajowodu. Taki stan rzeczy jest możliwy do utrzymania jedynie wtedy, gdy bierze się pod uwagę możliwość zaistnienia ciąży pozamacicznej, potrafimy określać grupy ryzyka i wychodzić do nich z wczesną, adekwatną diagnostyką, i wreszcie, kiedy to jest potrzebne, potrafimy właściwie leczyć.

### Piśmiennictwo

1. Luciano A, Roy G, Solima E. Ectopic pregnancy from surgical emergency to medical management. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 235-54.
2. Centers for Disease Control: Ectopic pregnancy – United States, 1986; *MMWR* 38: 481, 1989.

3. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Coulvier B, et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. Hum Reprod 1994; 9 (4): 742-5.
4. Storeide O, Veholmen M, Eide M, et al. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland county, Norway 1976-1993. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76 (4): 345-9.
5. Hunter R. Tubal ectopic pregnancy: a patho-physiological explanation involving endometriosis. Hum Reprod 2002; 17 (7): 1688-91.
6. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on large Case-Control, population based study in France. Am J Epidemiol 2003; 157(3): 185-94.
7. Chow J, Yonekura L, Richwald G, et al. The association between Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy. A matched-pair, case-control study. JAMA 1990; 263 (23): 3164-7.
8. Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies. Contraception 1995; 52 (1): 23-34.
9. Farley T, Rosenberg M, Rowe P, et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet 1992; 339: 785-8.
10. 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(6): 1340-4.
11. Lenton E, Neal L, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week pregnancy. Fertil Steril 1982; 37 (6): 773-8.
12. Barnhart K, Menntui M, Benjamin I, et al. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy: emergency department setting. Obstet Gynecol 1994; 84 (6): 1010-5.
13. Dart R, Dart L, Segal M, et al. The ability of a single serum progesterone value to identify abnormal pregnancies in patients with beta-human chorionic gonadotropin values less than 1,000 mIU/mL. Acad Emerg Med 1998; 5 (4): 304-9.
14. Goldstein S, Snyder J, Watson C, et al. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. Obstet Gynecol 1988; 72 (2): 200-4.
15. Farquhar C. Ectopic pregnancy. Lancet 2005; 366: 9485-3.
16. Dart R, Kaplan B, Cox C. Transvaginal ultrasound in patients with low beta-human chorionic gonadotropin values: how often is the study diagnostic? Ann Emerg Med 1997; 30 (2): 135-40.
17. Kim D, Chung S, Perk M, et al. Comparative review of diagnostic accuracy in tubal pregnancy: 14-year-survey of 1040 cases. Obstet Gynecol 1987; 70 (4): 547-54.
18. Stovall T, Ling F, Carson S, et al. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1992; 57: 456-57.
19. Lunderoff P, Hahlin M, Kallfelt B, et al. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. Fertil Steril 1991; 55: 911-15.
20. Vermesh M, Silva P, Rosen G, et al. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. Obstet Gynecol 1989; 73 (3 Pt 1): 400-4.
21. Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. Fertil Steril 1991; 55 (1): 53-5.
22. Meyer W, Decherney A. Laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1989; 3 (3): 583-94.
23. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1994; 62 (4): 716-21.
24. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. Fertil Steril 2000; 74 (5): 877-80.
25. 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): 778-84.
26. Jakiel G, Bokinić M, Bakalczuk Sz i wsp. Postępowanie w przypadkach ciąży ekotopowej u kobiet leczonych z powodu niepłodności. Gin Pol 1994; 65 (Suppl 4):124-7.
27. Paulsson G, Kvint S, Labacker BM, et al. Laparoscopic prostaglandin injection in ectopic pregnancy: success rates according to endocrine activity. Fertil Steril 1995; 63 (3): 473-7.
28. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1995; 63 (3): 469-72.
29. Zohar E, Gerner O, Regal S. Reproductive outcome after expectant management of ectopic pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 66 (1): 1-2.

Prawidłowe odpowiedzi do  
*Testowego programu edukacyjnego dotyczącego ciąży ekotopowej  
zamieszczonego w nr 6/2005 Przeglądu Menopauzalnego*

1b; 2d; 3IV; 4a; 5a; 6d; 7b; 8b; 9d; 10c; 11b; 12a; 13b; 14c; 15a, c, e; 16c

Przepraszamy za błąd techniczny w pytaniu nr 15.