



УДК 618.31:615.256.5-035.1

Г.О. КЛИВЛЕНД, И.В. КЛЮЧАРОВ

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Современный взгляд на лечение метотрексатом внематочной беременности ранних сроков

Кливленд Гульнара Олеговна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел. +7-904-764-09-87, e-mail: akridared@yahoo.com

Ключаров Игорь Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел. +7-917-28-244-74, e-mail: klyucharoff@yandex.ru

Внематочная беременность остается распространенной неотложной патологией женской репродуктивной системы, для лечения которой в подавляющем большинстве случаев используется хирургический подход. В 1982 году впервые было опубликовано сообщение об использовании метотрексата для лечения внематочной беременности. Накопленный практический опыт лечения внематочной беременности метотрексатом позволил говорить о его высокой эффективности и безопасности при строгом соблюдении показаний и условий для его применения. Тем не менее в РФ доля использования метотрексата при лечении внематочной беременности составляет 5-8%, тогда как за рубежом — 25-33%. В статье описаны современные методики использования метотрексата для лечения внематочной беременности, нашедшие широкое применение за рубежом, и проведен анализ результатов их использования.

Ключевые слова: внематочная беременность, ранний срок, неоперативное медикаментозное, лечение, метотрексат.

G.O. KLIVLEND, I.V. KLYUCHAROV

Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., Kazan, Russian Federation 420012

Contemporary view on treatment of the early stage extrauterine pregnancy with methotrexate

Klivlend G.O. — post-graduate student of the department of obstetrics and gynecology № 1, tel. +7-904-764-09-87, e-mail: akridared@yahoo.com

Klyucharov I.V. — Candidate of Medical Science, Assistant professor of the department of obstetrics and gynecology № 1, tel. +7-917-282-44-74, e-mail: klyucharoff@yandex.ru

Extrauterine pregnancy is a common emergency pathology of the female reproductive system, the treatment of which in majority of cases is provided with a surgical approach. In 1982 was for the first time published report of the use of methotrexate to treat extrauterine pregnancy. The practical experience in the treatment of extrauterine pregnancy with methotrexate allowed talking of its high efficiency and security subject to the following indications and application conditions. However, in Russia, the proportion of methotrexate in the treatment of extrauterine pregnancy is 5-8%, while overseas it is 25-33%. The article describes the use of methotrexate to treat extrauterine pregnancy, that have found wide application abroad and is given the analysis of the results of its application.

Key words: extrauterine pregnancy, early stage, nonoperative medicinal, treatment, methotrexate.

Несмотря на расширение и усовершенствование диагностических и лечебных методов, внематочная беременность остается опасным неотложным состоянием, занимающим сегодня первое место в структуре материнской смертности в первом триместре беременности. В США и странах Европы внематочная беременность является причиной 9-15% всех смертей, связанных с беременностью [1]. Распространенность данной патологии увеличивается во всем мире и в настоящее время на долю внематочной беременности приходится около 1% всех беременностей в мире [2]. Диагностические возможности современной медицины позволяют в большей части случаев поставить диагноз внематочной бе-

ременности до ее прерывания, тем самым снижая риск для жизни и репродуктивного здоровья пациентки и расширяя диапазон возможных методов лечения.

На сегодняшний день наряду с лапароскопическими манипуляциями при лечении эктопической беременности применяются консервативные медикаментозные методы. Их суть заключается в системном или местном (с помощью инъекции препарата в плодный мешок во время лапароскопии или под контролем УЗИ) применении различных лекарственных средств. Наиболее изученным препаратом для медикаментозного лечения внематочной беременности по сей день остается метотрексат. В 1982



году впервые появилось упоминание о применении метотрексата при интерстициальной локализации плодного яйца и с тех пор метотрексат прочно занял свое место в лечении этой патологии [3]. На сегодняшний день в некоторых медицинских центрах имеется более чем 20-летний опыт использования метотрексата и популярность этого метода растет [4]. Так в США с 2003 по 2007 год частота применения метотрексата увеличилась с 11,1 до 35,1%, в то время как частота лапаротомных вмешательств снизилась с 40,0 до 33,1% [5].

Метотрексат — цитостатический препарат из группы антагонистов фолиевой кислоты. Механизм действия — инактивация дигидрофолатредуктазы, что приводит к снижению уровня тетрагидрофолата (кофактора синтеза ДНК и РНК), тем самым прерывая деление клеток трофобласта [6]. Преимуществами медикаментозной терапии являются: сохранение трубы, отсутствие осложнений после операции и анестезии, меньшая стоимость лечения [4, 7].

Метотрексат может быть использован для первичного лечения внематочной беременности, персистирующей внематочной беременности после консервативной операции на маточной трубе как профилактическое средство, снижающее риск персистенции хориона при консервативных операциях, при цервикальной и интерстициальной беременности, при которых операция связана с большим риском для последующей фертильности, чем при других локализациях плодного яйца [4, 8-10]. Пациентки, у которых проведение оперативного вмешательства проблематично (например, при многочисленных предшествующих операциях, шрамах на передней брюшной стенке, послеоперационных спайках) могут иметь лучший исход при медикаментозном лечении внематочной беременности [11]. Метод может также быть применен у женщин с единственной оставшейся маточной трубой, желающих сохранить фертильность [1].

Для применения медикаментозного лечения необходимо выполнение нескольких условий. Абсолютными условиями являются: стабильность гемодинамических показателей пациентки; отсутствие гемодинамически значимого кровотечения; обнаружение внематочной локализации плодного яйца на УЗИ; отсутствие желанной маточной беременности; отсутствие сильной и постоянной боли в животе; комплаентность пациентки и возможность амбулаторного наблюдения; отсутствие противопоказаний к применению метотрексата. Относительными условиями являются: низкий уровень ХГЧ (менее 5000 мМЕ/мл); размер плодного яйца, по данным УЗИ, не более 3,5 см (не более 4 см, по данным ASRM); отсутствие кардиальной активности эмбриона [12-14].

Противопоказаниями к системному применению метотрексата, по данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG 2008) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM 2006), являются: кормление грудью, иммунодефицитные состояния, подтвержденные лабораторными данными, анемия средней и тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения, чувствительность к метотрексату, заболевания легких или язвенная болезнь желудка в стадии обострения, почечная и печеночная недостаточность, алкоголизм, наличие желанной маточной беременности. Относительными противопоказаниями являются: большой размер плодного яйца (более 3,5 см по данным ACOG и более 4 см по данным ASRM), определение кардиаль-

ной активности эмбриона при УЗИ, низкая комплаентность пациентки, невозможность амбулаторных посещений, высокий уровень ХГЧ (более 5000 ЕД/мл) [12, 14].

В настоящее время существует несколько протоколов использования метотрексата при внематочной беременности [11, 12, 15]: «схема однократного введения», «схема двукратного введения», «схема многократного введения», а также схема перорального применения метотрексата. Схема однократного введения является предпочтительной при низких уровнях ХГЧ, в то время как схема многократного введения может применяться при уровнях ХГЧ 5000 мМЕ/мл и более. Препарат может вводиться локально (прямая инъекция в плодный мешок во время лапароскопии или под контролем УЗИ) и системно (внутримышечно, внутривенно, перорально). Схема однократного введения заключается во внутримышечном введении препарата в дозе 50 мг/м² поверхности тела. Малая доза препарата обладает менее выраженным побочным действием по сравнению с многократным введением метотрексата (29 и 48% соответственно) [11, 15]. Схема однократного введения более удобна для пациента и более выгодна с экономической точки зрения [11, 16, 17]. Однократное введение метотрексата не исключает необходимости повторной инъекции препарата в той же дозе при следующих ситуациях: уровень ХГЧ не снизился, как минимум на 15% в период между 4-м и 7-м днями лечения, или если во время очередного амбулаторного посещения выявлено снижение уровня ХГЧ менее чем на 15% [15].

Схема многократного введения заключается во внутримышечном введении метотрексата в дозе 1 мг/кг массы тела (в дни 1, 3, 5, 7), чередуясь с внутримышечным введением фолиевой кислоты в дозе 0,1 мг/кг (в дни 2, 4, 6, 8). Схема двукратного введения представляет собой модификацию схемы однократного введения — метотрексат вводится внутримышечно в дозе 50 мг/м² в 1-й и 4-й дни лечения. При пероральном применении принимают 50 мг препарата в день в течение 5 дней или 60 мг/м² однократно в 2 приема [10, 12, 15].

До начала лечения женщине должна быть предоставлена подробная информация о методе лечения, его преимуществах и недостатках, побочном действии препарата [7, 17]. Из лабораторных исследований необходимо провести количественное определение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови, подсчет форменных элементов крови, оценить функцию печени и почек (ФПП и уровень креатинина) [15, 17]. Срок наблюдения от момента введения метотрексата зависит от динамики снижения уровня β -ХГЧ в сыворотке крови и составляет в среднем от 3 до 7 недель [6, 18], но может занимать до 109 дней [16, 17]. Важно отметить, что уровень ХГЧ при лечении метотрексатом снижается не так быстро, как при оперативном вмешательстве [17]. При лечении данным методом необходимо еженедельное амбулаторное посещение до тех пор, пока уровень β -ХГЧ не достигнет нормы для исключения персистенции хориона [12].

Различными авторами неоднократно предпринимались попытки разработки различных инструментов для отбора кандидатов для консервативного лечения. Х. Фернандез и соавт. [19] разработали шкалу оценки, основанную на сроке гестации, уровне β -ХГЧ, уровне прогестерона, интенсивности абдоминальной боли, объеме гематоперитонеума, диаметре гематосальпинкса. Количество баллов менее

12 предсказывает успех консервативного лечения более 80%. Для прогнозирования успеха при применении схемы однократного введения метотрексата Дж. Элито и соавт. [20] разработали шкалу, основанную на уровне β -ХГЧ, данных УЗИ, размере эктопической беременности, и данных цветного доплеровского сканирования. В небольшом по объему исследовании (40 пациентов) пациенты, набравшие более 5 баллов, успешно отвечали на терапию в 97% случаев.

Выделяют низкий начальный уровень β -ХГЧ, прогестерона в сыворотке крови, размер и объем продуктов гестации, отсутствие кардиальной активности плода, наличие крови в брюшной полости, как предикторы успеха медикаментозной терапии [16, 17]. Наиболее важным предиктором успеха, по мнению большинства исследователей, является изначальный уровень β -ХГЧ [21, 22]. Хорошее прогностическое значение имеет изменение уровня β -ХГЧ между днями 0 и 4-м проведения лечения метотрексатом (снижение уровня β -ХГЧ в эти сроки с высокой долей вероятности является признаком успешной терапии) [23].

Успех терапии метотрексатом в правильно выбранной группе пациентов сравним с успехом при консервативной лапароскопической операции [24, 25]. Проведенный в 2003 году метаанализ 26 исследований, сравнивавший эффективность различных схем применения метотрексата, показал, что схема многократного введения достоверно более эффективна, особенно при лечении женщин на более поздних сроках гестации и с кардиальной активностью эмбриона. Успех терапии при применении схемы однократного введения составил 88%, тогда как у схемы многократного введения метотрексата успех составил 93%; в среднем успех терапии метотрексатом составил 89% [12, 26]. Режим многократного введения сравним с лапароскопической операцией по проценту успешно разрешенных случаев с небольшой тенденцией к большему успеху в случае медикаментозного лечения [27].

Системное применение метотрексата сохраняет проходимость труб в 75-81% случаев, последующая маточная беременность наблюдается в 58-61% случаев [10]. При сравнении системного применения метотрексата с лапароскопической операцией сохраняющей трубу, рандомизированные исследования не показали различия в частоте сохранения трубы, проходимости трубы, повторной внематочной беременности, и последующих беременностях [12, 27]. Процент успеха при терапии метотрексатом в различных исследованиях был равен от 71,2 до 97% [12, 18, 20, 21, 28, 29]. Успех метода зависит от режима применения, срока гестации и уровня ХГЧ [12]. При систематическом обзоре нескольких исследований процент неудач при лечении схемой однократного введения метотрексата был 14,3% и выше при изначальном уровне ХГЧ более 5000 мМЕ/мл, если же изначальный уровень ХГЧ был менее 5000 мМЕ/мл, то процент неудач равнялся 3,7% [12].

Выраженность побочных эффектов зависит от дозы и продолжительности лечения метотрексатом [12]. Побочные эффекты при назначении одной дозы метотрексата обычно незначительные и проходящие. Наиболее часто наблюдается тошнота, рвота, стоматиты, боль в животе, мукозиты. Применение метотрексата ассоциировано с кратковременным подъемом уровня печеночных ферментов, но наблюдается только при применении режимов

многократного введения и проходит после окончания курса лечения [12, 14, 30]. Редкие побочные эффекты метотрексата — нейтропения, обратимая аллопеция, пневмония [25].

Метотрексат вызывает лизис клеток трофобласта и может вызвать незначительное кровотечение в месте эктопической имплантации. Часто описывается эпизод усиления боли через некоторое время (3-7 дней) после медикаментозного лечения, сопровождающийся кровянистыми выделениями из половых путей [11, 14, 17]. Боль, вероятно, обусловлена трубным абортom или растяжением трубы из-за формирования гематомы. Обычно она заканчивается самостоятельно или при применении ненаркотических анальгетиков, в течение 4-12 часов после начала [12, 25], но при сильной боли у гемодинамически стабильных пациентов необходимо измерение гематокрита, для исключения разрыва трубы [11, 17]. Необходимо помнить, что разрыв трубы и интраперитонеальное кровотечение могут произойти и на фоне снижающегося уровня ХГЧ [17].

Женщины, прошедшие курс лечения метотрексатом, должны избегать приема алкоголя, препаратов фолиевой кислоты, НПВС, длительного пребывания на солнце, полового акта и чрезмерной физической активности, свести к минимуму гинекологические осмотры и ТВУЗИ до излечения от внематочной беременности [10, 12, 17]. Из-за тератогенного действия препарата женщина должна избегать зачатия, по различным данным, в течение 1-3 месяцев после последней инъекции метотрексата [17, 31].

Качество жизни, связанное со здоровьем, при лечении метотрексатом может быть ниже, чем при оперативном лечении из-за долгой персистенции внематочной беременности и более длительного курса лечения. Пациентки, получавшие медикаментозное лечение метотрексатом, испытывали больше физических симптомов через 2 дня и через 2 недели после лечения, чем пациентки, лечившиеся оперативно (большая интенсивность боли, меньшая энергичность). Однако из-за неинвазивной природы метода большинство пациенток были готовы терпеть неудобства в течение короткого периода времени [32]. При опросе, проведенном через 16 недель после лечения, качество жизни в обеих группах было одинаковым [30].

Большое количество исследований, проводивших анализ цен при лечении внематочной беременности, доказали экономическую эффективность применения метотрексата [14]. Схема однократного введения метотрексата экономически выгодна по сравнению со схемой многократного введения [11] и с лапароскопическим лечением [11, 16]. Так, лечение однократной инъекцией метотрексата снижало стоимость 1 случая лечения непрерывавшейся внематочной беременности с 3170 долларов США (при проведении лапароскопической сальпингостомии) до 1436 долларов. Это было связано со снижением затрат на госпитализацию (так как на ранних стадиях заболевания возможно амбулаторное применение метода или лишь однодневное пребывание в стационаре) и операцию [7, 18]. Непрямые затраты также сокращались за счет укороченного времени нетрудоспособности (с 475 до 237\$) [7]. В другом исследовании цена при лечении метотрексатом была более чем в 2 раза ниже, чем при лапароскопическом лечении (880 и 1840\$ соответственно) [33, 34]. Однако затраты на лечение обоими методами (медикаментозным и опе-



ративным) были соизмеримы в том случае, когда при лечении метотрексатом требовалась госпитализация, или диагностическая лапароскопия [7, 15]. В одном исследовании была показана экономическая эффективность медикаментозного метода лишь при изначально низком уровне β -ХГЧ пациенток менее 1500 МЕ/л [11, 32]. Все вышесказанное подчеркивает необходимость правильной оценки при отборе кандидатов для медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дивакова Т.С., Сачек Ю.А. Эктопическая беременность (этиология, диагностика, современные представления о хирургическом и медикаментозном лечении) // Вестник ВГМУ. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 5-12.
2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность. — М.: Медицина, 2001. — 215 с.
3. Tanaka T., Hayashi H., Kutsuzawa T., Fujimoto S., Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case // Fertility and Sterility. — 1982. — Vol. 37, № 6. — P. 851-852.
4. Tang A., Baartz D., Khoo S.K. A medical management of interstitial ectopic pregnancy: A 5-year clinical study // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2006. — Vol. 46, № 2. — P. 107-111.
5. Hoover K.W., Tao G., Kent C.K. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States // Obstetrics and Gynecology. — 2010. — Vol. 115, № 3. — P. 495-502.
6. Lozeau A.M., Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy // American Family Physician. — 2005. — Vol. 72, № 9. — P. 1707-1714.
7. Lecuru F., Bernard J.P., Mac-Cordick C., Boucaya V., Taurelle R. Methotrexate provides significant cost savings for the treatment of unruptured ectopic pregnancy // Clinical Drug Investigation — 1998. — Vol. 15, № 5. — P. 405-411.
8. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. — М.: Практика, 1999. — 706 с.
9. Jermy K., Thomas J., Doo A., Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2004. — Vol. 111, № 11. — P. 1283-1288.
10. Ramakrishnan K., Scheid D.C. Ectopic pregnancy: Expectant management or immediate surgery? An algorithm to improve outcomes // Journal of family practice. — 2006. — Vol. 55, № 6. — P. 517-522.
11. Murray H., Baakdah H., Bardell T., Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy // Canadian Medical Association Journal. — 2005. — Vol. 173, № 8. — P. 905-912.
12. Medical management of ectopic pregnancy // Obstetrics and Gynaecology. — 2008. — Vol. 111, № 6. — P. 1479-1485.
13. Tenore J.L. Ectopic Pregnancy // American Family Physician. — 2000. — Vol. 61, № 4. — P. 1080-1088. Medical treatment of ectopic pregnancy // Fertility and Sterility. — 2008. — Vol. 90, № 5 (suppl.) — S.206-212.
14. Barnhart K.T. Clinical practice. Ectopic pregnancy // The New England Journal Of Medicine. — 2009. — Vol. 361, № 4. — P. 379-387.
15. Lipscomb G.H., Stovall T.G., Ling F.W. Primary care: Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy // The New England Journal Of Medicine. — 2000. — Vol. 343, № 18. — P. 1325-1329.
16. Nama V., Manyonda I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management // Arch. Gynecol. Obstet. — 2009. — Vol. 279, № 4. — P. 443-453.
17. Olofsson J.I., Poromaa I.S., Ottander U., Kjellberg L., Damber M.G.. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2001. — Vol. 80, № 8. — P. 744-749.
18. Fernandez H., Lelaidier C., Thouvenez V., Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical management of ectopic pregnancy // Human Reproduction — 1991. — Vol. 6, № 7. — P. 995-998.
19. Elito J. Jr., Reichmann A.P., Uchiyama M.N., Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with

В то время как за рубежом медикаментозное лечение применяется в 25-33% [5], [10], в России этот процент составляет всего 5-8% [2]. У женщин с внематочной беременностью без гемодинамических нарушений, желающих сохранить фертильность, медикаментозное лечение с помощью метотрексата сравнимо по эффективности с лапароскопией в отношении уровня успешного лечения, развития осложнений, и последующей фертильности [12, 35]. Медикаментозное лечение является безопасной альтернативой хирургическому лечению [15].

a single dose of methotrexate // International Journal of Gynecology and Obstetrics. — 1999. — Vol. 67, № 2. — P. 75-79.

20. Min H.M., Young H.L., Kyung T.L., Jae H.Y., Seong H.P. Outcome prediction for treatment of tubal pregnancy using an intramuscular methotrexate protocol // Journal of Ultrasound in Medicine. — 2008. — Vol. 27, № 10. — P. 1461-1467.

21. Nazac A., Gervaise A., Bouyer J., de Tairac R., Capella-Allouc S., Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2003. — Vol. 21, № 2. — P. 181-185.

22. Nguyen Q., Kapitz M., Downes K., Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? // Am J Obstet Gynecol. — 2010. — Vol. 202, № 6. — P. 630e1-630e5.

23. Hajenius P.J., Engelsbel S., Mol B.W., Van der Veen F., Ankum W.M., Bossuyt P.M., Hemrika D.J., Lammes F.B. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy // Lancet. — 1997. — Vol. 350, № 9080. — P. 774-779.

24. Lehner R., Kucera E., Jirecek S., Egarter C., Husslein P. Ectopic pregnancy // Arch. Gynecol. Obstet. — 2000. — Vol. 263, № 3. — P. 87-92.

25. Barnhart K.T., Gosman G., Ashby R., Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing «single dose» and «multidose» regimens // Obstetrics and Gynecology. — 2003. — Vol. 101, № 4. — P. 778-784.

26. Hajenius P.J., Mol F., Mol B.W., Bossuyt P.M., Ankum W.M., Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy // Cochrane database of systematic reviews (Online). — 2007. — V.1:CD000324.

27. Alshimmiri M.M., Al-Saleh E.A., Al-Harmi J.A., AlSalili M.B., Al Adwani A., Ibrahim M.E. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate // Arch Gynecol Obstet. — 2003. — Vol. 268, № 3. — P.181-183.

28. Erdem M., Erdem A., Arslan M., Oc A., Biberoglu K., Gursoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy // Arch Gynecol Obstet. — 2004. — Vol. 270, № 4. — P.201-204.

29. Nieuwkerk P.T., Hajenius P.J., Ankum W.M., Van der Veen F., Wijker W., Bossuyt P.M. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life // Fertil Steril. — 1998. — Vol. 70, № 3. — P. 511-517.

30. Overton C. Prompt diagnosis vital in ectopic pregnancy // The Practitioner. — 2008. — Vol. 252, № 1704. — P. 32-36.

31. Nieuwkerk P.T., Hajenius P.J., Ankum W.M., Van der Veen F., Wijker W., Bossuyt P.M. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part II. Patient preferences for systemic methotrexate // Fertil Steril. — 1998. — Vol. 70, № 3. — P. 518-22.

32. Yao M., Tulandi T., Kaplow M., Smith A.P. A comparison of methotrexate versus laparoscopic surgery for the treatment of ectopic pregnancy: a cost analysis // Hum Reprod. — 1996. — Vol. 11, № 12. — P. 2762-2766.

33. Alexander J.M., Rouse D.J., Varner E., Austin J.M. Jr. Treatment of the small unruptured ectopic pregnancy: a cost analysis of methotrexate versus laparoscopy // Obstet Gynecol. — 1996. — Vol. 88, № 1. — P. 123-127.

34. Krag Moeller L.B., Moeller C., Thomsen S.G., Andersen L.F. et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: A randomized trial // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2009. — Vol. 88, № 12. — P. 1331-1337.