



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav centra preventivního lékařství

Veronika Lauryňová

Ektopická gravidita – příčiny, moderní diagnostický a
léčebný postup

*Ectopic pregnancy, etiology – modern diagnostic therapeutic
approach*

diplomová práce

Praha, prosinec 2008

Autor práce : Veronika Laurynová

Studijní program : Všeobecné lékařství

Vedoucí práce : **MUDr. Jan Drahoňovský**

Pracoviště vedoucího práce : **Ústav pro péči o matku a dítě**

Datum a rok obhajoby :

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 15. srpna 2008

Veronika Laurynová

Obsah

Úvod	6
1. Patofyziologie, epidemiologie a etiologie	7
1.1 Charakteristika ektopické gravidity.....	7
1.2 Nejčastější lokalizace ektopické gravidity.....	7
1.3 Epidemiologie.....	8
1.4 Etiologie a rizikové faktory.....	10
1.5 Vývoj plodového vejce.....	13
1.6 Klinické formy a průběh ektopické gravidity.....	14
2. Diagnostika a léčba mimoděložního těhotenství	17
2.1 Klinický obraz a anamnéza.....	17
2.2 Diagnostika a vyšetřovací metody.....	18
2.3 Diferenciální diagnostika.....	22
2.4 Vyčkávací postup.....	27
2.5 Medikamentózní terapie.....	28
2.6 Chirurgická terapie.....	31
2.7 Prevence ektopické gravidity.....	33
2. Závěr a souhrn	37
3.1 Závěr.....	37
3.2 Souhrn.....	38
3.3 Summary.....	40
3.4 Seznam použité literatury.....	42
3.5 Příloha.....	45

Úvod

Téma své diplomové práce Ektopická gravidita jsem si vybrala z několika důvodů. V počátcích studia na 3.LF jsem měla velký zájem o obor gynekologie a porodnictví a chtěla jsem se mu v budoucnosti věnovat. Přestože jsem později svoje rozhodnutí diametrálně změnila, tato problematika mě stále zajímá nejen z pohledu lékařského, ale i z případně pohledu mě samotné jako klientky gynekologické ambulance a případně jednou v rámci budoucího mateřství. Také proto, že s touto diagnózou jsem se setkala v blízkém kruhu mé rodiny, kde poměrně dlouho trvalo než byla odhalena. I to je pro mě další motiv získat o tomto klinickém stavu co nejvíce informací.

1. Patofyziologie, epidemiologie a etiologie

1.1 Charakteristika ektopické gravidity

Ektopickou graviditou (mimoděložním těhotenstvím, graviditas extrauterina) je definován stav, dojde-li k implantaci oplozeného rýhujícího se vajíčka mimo děložní dutinu (1). Přibližně 1 % blastocyst, pokud se implantují, tak mimo děložní dutinu (7). K extrauterinní implantaci může dojít kdekoliv v reprodukčním traktu nebo uvnitř peritoneální dutiny, ale mnohem častějším místem je vejcovod (7).

1.2 Nejčastější lokalizace ektopické gravidity

Na základě jednotlivých míst implantace rozeznáváme několik druhů mimoděložních těhotenství : Tubární těhotenství (graviditas tubaria) – tvoří asi 99 % všech mimoděložních těhotenství, kdy se vajíčko uhnízdí ve vejcovodu. Z tohoto počtu se asi 50 % oplozených vajíček niduje v ampule (graviditas ampullaris), 25 % v isthmu - zúžené oblasti vejcovodu (graviditas isthmica), 17 % na fimbriích (graviditas fimbriae ovaricae) a pouhé 2% v oblasti vejcovodu, která probíhá skrz děložní stěnu do dutiny děložní (graviditas interstitialis) (2).

Ovariální těhotenství (graviditas ovarica) se objevuje v 0,5 %. K implantaci může dojít jak na povrchu ovaria, tak uvnitř folikulu, ale také se může implantovat v dutině břišní, pak jde o těhotenství tuboovariální nebo abdominoovariální (2).

Abdominální těhotenství (graviditas abdominalis) se objevuje v 0,1% a méně (2). Abdominální těhotenství může vzniknout z časné ruptury tubárního těhotenství a následující intraabdominální reimplantací (3). Mateřská mortalita kolísá

mezi 2 – 18 % (3). Cervikální těhotenství (graviditas cervicalis) je velmi vzácné uhníždění oplozeného vajíčka v děložním hrdle (2).

Mezi další méně častá mimoděložní těhotenství patří intraligamentózní těhotenství, nidace v děložním divertiklu, v rudimentárním rohu dělohy, na bránici, v pochvě, ovariální těhotenství po hysterektomii, ektopická gravidita v jizvě po císařském řezu (2).

Současný výskyt ektopického a intrauterinního těhotenství je velmi ojedinělý a objevuje se jednou za 15 000 – 30000 všech gravidit (2).

1.3 Epidemiologie :

Mimoděložní těhotenství (GEU) zůstává trvalým medicínským problémem. Podle statistických údajů vyspělých zemí došlo k velmi prudkému vzestupu incidence mimoděložního těhotenství (5). Přes neobyčejný pokrok v oblasti diagnostických a léčebných metod, může být mimoděložní těhotenství při chybné diagnóze a inadekvátní léčbě i v současnosti příčinou mateřské úmrtnosti. A i při správné diagnóze a léčbě může ovlivňovat následně mateřskou morbiditu (rekurence ektopické gravidity, infertilita, sterilita). Je tedy zřejmé, že na mimoděložní těhotenství je u sexuálně aktivních žen ve fertilním věku nutno stále myslet (5). Dříve se udávala incidence ektopické gravidity 1 : 200 - 250 všech gravidit. Nyní literatura uvádí mnohem častější výskyt 1 : 80 – 150 (2). Mimoděložní těhotenství se vyskytuje v 1,9 % těhotenství. Je nejčastější příčinou mateřské mortality v prvním trimestru těhotenství (4).

Příčiny tohoto zvýšeného výskytu zahrnují metody asistované reprodukce, implantace nitroděložních tělísek, plánovaná gravidita v pozdějším věku se zvyšujícím se podílem rizikových faktorů, dřívější a důkladnější diagnostika ektopické gravidity (2).

Vzestup incidence ektopické gravidity pozorovaný v posledních dekádách byl připisován vzestupu frekvence onemocnění vnitřních rodidel (pánevní zánět - PID) zejména v souvislosti s nárůstem počtu sexuálně přenosných onemocnění (STD). Také se ovšem uvažuje o další příčině tohoto vzestupu incidence mimoděložního těhotenství a tou je rozvoj moderních diagnostických metod, hlavně stanovení β - subjednotky hCG a vaginální sonografie. Tak jsou diagnostikovány a léčeny i ty případy ektopické gravidity, které by dříve léčeny nebyly (5).

Tab.1 (viz příloha)

Také v Norsku dochází k vzestupu incidence z 12,5 / 1000 gravidit v roce 1979 na 18,0 / 1000 gravidit v roce 1993. Jiné státy např. Francie a Švédsko udávají stabilní stav. Mateřská úmrtnost (MÚ) spojená s mimoděložním těhotenstvím trvale klesá. V USA v období mezi roky 1979 – 1986 došlo k mateřské úmrtnosti v souvislosti s mimoděložním těhotenstvím ve 13 %, v období mezi roky 1987 – 1992 došlo k poklesu mateřské úmrtnosti na 9 % (3). Při analýze příčin mateřské úmrtnosti v ČR se mimoděložní těhotenství podílí na mateřské mortality 4,9 procenty. Mimoděložní gravidita je nejčastější příčinou mateřské úmrtnosti v prvním trimestru těhotenství a v 90 % je příčinou mateřské mortality hemorhagie. Ruptura mimoděložního těhotenství je příčinou 10 – 15 % mateřských úmrtí (5).

Incidence ektopické gravidity v závislosti na její lokalizaci :

Nejčastěji dochází k ektopickému umístění v tubě (95,3 %), a to hlavně v ampulle (97,6 %), pak v isthmické oblasti (12,3 %), v 6,2 % v oblasti fimbrií a v 1,98 % v intersticiální části (5). Mimo vejcovod umístěná ektopická gravidita se vyskytuje vzácně, podíl asi 1,4 % zahrnuje gravidita abdominální, 3 % gravidita ovariální a cervikální těhotenství pouze v 0,15 % (5).

1.4 Etiologie a rizikové faktory

Na vzniku ektopického těhotenství se účastní příčiny anatomické, funkční i kombinace obou dvou (2). Hrubé patologické změny v pánvi a abnormality ženského vejcovodu byly studovány mnohými badateli v naději zjistit původ tohoto klinického stavu (7).

V etiopatogenezi mimoděložního těhotenství hrají roli mnohé faktory (4).

Sem zahrnujeme patologické změny zabraňující normálnímu průchodu oplozeného vajíčka vejcovodem (2). Patří sem hlavně A) chronické salpingitidy, kdy epitel vejcovodu a jeho lamina propria jsou vytaženy do řad podélných rýh, které vydávají prstovité výběžky (pliky) (7). B) Salpingitis isthmica nodosa je méně častý stav. Histologicky popsané léze se skládají z rozšířeného tubárního epitelu do svalového podloží pod ním. Jsou to tzv. pravé divertikly. Podobné můžeme najít také ve střevě (7). Dále C) stavy po zánětech v okolí vejcovodu, které způsobí zúžení lumina vejcovodu (2). Intratubární a peritubární adheze způsobují morfologické změny vejcovodu s nepříznivými následky. Důvodem následných adhezí mohou být také operační zásahy v malé pánvi, na děloze ale také na adnex. Tyto srůsty mají velmi špatný vliv na vztahy mezi vaječníky a vejcovody a jejich morfologii (2).

Pánevní zánět (pelvic inflammatory disease – PID). Zvýšený výskyt PID je častější u žen s časným začátkem pohlavního života a při sexuální promiskuitě (5). Je prokázána přímá souvislost mezi pohlavně přenosnými nemocemi a poškozením pohlavních orgánů zánětem. Následkem je porucha transportu oplozeného vajíčka nebo může dojít k okluzi vejcovodů. Nejčastější je infekce Chlamydia trachomatis. Je prokázána u 43 % ektopických gravidit. Zánět v pánvi může být také způsoben primární apendicitidou (4).

Mezi největší rizikové faktory se řadí anamnéza dřívějšího mimoděložního těhotenství, appendektomie, plastika vejcovodů a dělohy nebo gastrointestinální

procedury (5). Mezi další rizikové faktory patří endometrióza, divertikly vejcovodů, poruchy motility tuby, progestinová kontracepce, expozice diethylstilbestrolu, předchozí anamnéza neplodnosti, předchozí anamnéza PID, která může být původu gonokokového, chlamydiálního nebo tuberkulózního, užívání nitroděložního tělíska, oboustranný podvaz vejcovodů, předchozí abdominální operace (3). Sterilizace neeliminuje možnost mimoděložního těhotenství. Poměr ektopické gravidity a nitroděložního těhotenství je vyšší u žen, které otěhotněly před sterilizací, než u žen, které nepodstoupili sterilizaci (5). Častou komplikací je mimoděložní těhotenství při asistované reprodukci, při gametotransferu do vejcovodů (tzv. GIFT). A při embryotransferu s retrográdním průnikem do vejcovodů (tzv. ET) (2). Dále má intrauterinní vliv užívání diethylstilbestrolu a kuřáctví. Riziko intrauterinní a mimoděložní gravidity snižuje užívání antikoncepce (5).

Tab. 2 (viz příloha)

Tab.3 (viz příloha)

V souvislosti s infekcí u pánevních zánětů a sexuálně přenosných chorob je riziko vzniku ektopické gravidity pouze středně vysoké. Opakované pánevní záněty ale zhoršují stav vejcovodů a vedou k ektopické graviditě (5). Může vzniknout tubární okluze, která se objeví po jednom z předcházejících postižení zánětem ve 12,8 %, po dvou atakách zánětu ve 35,5 %. Pokud mají pacientky v anamnéze tři a více takových zánětlivých atak, tuby mohou být okludované až v 75 %. Řada takových zánětů může proběhnout asymptomaticky a následné provedení chirurgického zákroku může situaci ještě více zhoršit. Rozšířené užívání velkého množství širokospektrých antibiotik může vyústit k částečné okluzi vejcovodů. Po podstoupené sterilizaci se riziko rekurence ektopické gravidity až 8x zvyšuje. A naopak pokud po mimoděložním těhotenství žena otěhotní intrauterinně, riziko ektopické gravidity se sníží. Nitroděložní expozice diethylstilbestrolu zvyšuje takové riziko až pětkrát (5). Nitroděložní tělísko zvyšuje riziko pro ženy, které jej užívají šestkrát až sedmkrát častěji na rozdíl od žen, které ho nemají zavedené.

Tělísko brání vzniku intrauterinnímu těhotenství, ale v situaci, kdy jeho funkce selže, pravděpodobnost ektopické implantace se zvyšuje (5).

Neplodnost a zákroky a aktivity, které s diagnostikou a léčbou neplodnosti bývají spojené, mají také vliv na riziko vzniku ektopické gravidity. V USA bylo mezi léty 1988 – 1992 5 – 5,7 % těhotenství po asistované reprodukci ektopických, v roce 1995 byl zjištěn pokles výskytu GEU na 2,8 % (5).

Specifickou problematikou asistované reprodukce se stává tzv. heterotopická gravidita, tj. kombinace nálezu intrauterinního a extrauterinního těhotenství. Tento typ gravidity je v běžné populaci velmi raritní. Po zásazích asistované reprodukce dochází v výskytu heterotopické gravidity v 1 – 3 procentech (5).

Vliv životního stylu. Některá literatura uvádí okrajově časný nástup sexuálního života (tj. před dovršením 18 let) a promiskuitu ovlivňující mírný vzestup rizika vzniku ektopické gravidity (5). Riziko mírně navyšuje i kouření cigaret. Teorie patogeneze tohoto poznatku se liší. Uvádí se vliv na imunitní procesy (odtud také plyne vzniklá predispozice kuřáček k vyššímu výskytu pánevních zánětů), dalším možným mechanismem může být změna tubárních funkcí nebo kouření jako výraz určitého životního stylu, který s sebou přináší mnoho dalších jiných rizik (8).

Nemůžeme vyloučit možnost přeputování oplozeného vajíčka do kontralaterálního vejcovodu, kde nedošlo k původní ovulaci. Časový posun pak může mít vliv na ektopické uhnízdění. To podporují současné nálezy ektopických tubárních těhotenství se současným nálezem corpus luteum (2).

Mezi další příčiny mimoděložního těhotenství patří nádory malé pánve, vrozené vývojové vady vejcovodu (např. kongenitální divertikly, atrézie vejcovodu, abnormálně hypoplastický vejcovod, který je dlouhý, tenký a má porušenou motilitu, akcesorní vejcovod), vrozené vývojové vady dělohy – zdvojení dělohy, vytvoření septa v děloze, rudimentární děložní roh (2).

1.6 Vývoj plodového vejce

Ideální podmínky pro nidaci a další vývoj plodového vejce až do jeho porodu poskytuje pouze funkčně i morfologicky vyvinutá děloha. Při špatné lokalizaci plodového vejce závisí hlavně na cévním zásobení dané oblasti a na její anatomii, zda vajíčko odumře nebo bude prorůstat do stěny okolních orgánů. Může dojít často k nahlodání cévy a následnému krvácení. Také může dojít až k prasknutí orgánu narůstajícím vejcem. Tyto komplikace vznikají nejčastěji do 8. týdne těhotenství, výjimečně do konce 3. trimestru. Ektopické těhotenství se ukončuje ihned po stanovení diagnózy (4).

Abnormality vývoje embrya, které mohou být predispozicí ektopické gravidity, můžeme rozdělit do dvou skupin (7) :

První skupina se vztahuje k porušenému růstu. Skládá se z celkové nebo částečné poruchy embryonálního vývoje a jejím výsledkem je prázdný gestační váček nebo tento váček obsahuje fragmenty embryonální tkáně (7). Druhá skupina zahrnuje jeden nebo více orgánových systémů. Každý systém může být postižen, ale identifikace abnormalit před dokončením organogeneze je obtížná (7). Chromozomální abnormality se dají studovat obtížně, protože často díky nedostatečnému růstu na tkáňových kulturách nedojde k adekvátní metafázi. Není tedy ihned zřejmé, s kterým typem intrauterinní gravidity je spojena frekvence chromozomálních abnormalit (7). U spontánních abortů je velmi vysoká incidence chromozomálních abnormalit, zatímco u vyvolaných potratů a termínových gravidit je incidence nízká (7).

1.7 Klinické formy a průběh ektopické gravidity

Ektopické těhotenství postihuje ve více jak 95 procentech vejcovod. K nidaci může dojít buď ve fimbriích, v ampule, istmu nebo intersticiálně při vstupu do dě-

lohy (4). Ze všech tubárních nidací je intersticiální nejobávanější, protože včasná diagnóza je v intaktní fázi obtížná. Možnost distenze a hypertrofie svaloviny děložního rohu je mnohem větší než u slabé svaloviny vejcovodu, proto k jejímu prasknutí dochází později. Intersticiální těhotenství většinou končí rupturou rohu děložního a mohutnou hemoragií do dutiny břišní s následným hemoragickým šokem (11). Tato forma se vyskytuje ve 2 – 4 % všech tubárních gravidit (12). Při implantaci vajíčka v ampule může dojít k jeho potratu do dutiny břišní a ke krvácení – tzv. tubární abort. Pokud krvácení pronikne obaly, nazýváme tento stav jako tzv. mola carnea a při zdlouhavém krvácení dochází k hromadění krve v excavatio rectouterina a vzniká tzv. rektouterinní hematokéla (2). Istmická gravidita může vést také k ruptuře vejcovodu s krvácením do dutiny břišní nebo mezi listy širokého vazů a vzniká tzv. intraligamentózní hematom (2). Klinický obraz tubárního těhotenství se může vyskytovat v několika formách (2). Tyto formy mají často podobný klinický průběh a jejich diferenciální diagnostika je někdy obtížná. Dominantními symptomy jsou vaginální krvácení a bolest v podbříšku (13). Patří do skupiny poruch časné gravidity, která zahrnuje ektopickou graviditu, hrozící abort, probíhající abort, zamlklý potrat a poruchy trofoblastu. Tyto stavy jsou zatíženy mateřskou mortalitou a závažnou morbiditou (14).

Neporušená ektopická gravidita nemusí mít ze začátku žádné zjevné varovné příznaky. Bolesti jsou při intratubární lokalizaci spojené s narůstajícím hematodem a distenzí tubární serózy. Hematom vzniká v důsledku agresivního chování trofoblastu a eroze submukózních arteriol (13). To se může projevit tupými bolestmi v podbříšku více laterálně. Neporušená ektopická gravidita trvá vzácně déle než 8 týdnů (4).

Tubární potrat je stav, při kterém je plodové vejce postupně peristaltikou svaloviny vypuzováno do pánevní dutiny (13). Vzniká mírné krvácení, hemo-peritoneum se rozvíjí pomalu. Objevují se křečovitě bolesti v podbříšku, na straně postiženého vejcovodu (4). Pacientka mívá hnědavý výtok nebo tmavé krvácení s círami sliznice. Tak se projevuje odlučování deciduální vrstvy z dutiny děložní.

Vzácně může být decidua vypuzena v celku, což může imitovat spontánní potrat. Vylučuje ho však fakt, že decidua neobsahuje chorioidální tkáň (4).

K ruptuře vejcovodu dochází často bez předchozích jiných projevů. Nadměrným rozšířením plodovým vejcem dojde k porušení stěny vejcovodu (4). Náhlý kolapsový stav spojený s intenzivní bolestí v podbříšku je většinou příznakem ruptury (13). V podbříšku ženy uvádějí prudkou ostrou bolest, lokalizovanou do jednoho místa bez vyzařování (4). Hemoperitoneum, pokud se zvětšuje, vyvolá často tzv. frenikový příznak, kdy bolest vystřeluje do ramene a pod lopatku (4).

Intersticiální (kornuální) gravidita je vzácná, zahrnuje podíl 4,7 % ektopických těhotenství a její riziko mateřské mortality je asi 2 %. Většina případů je diagnostikována až po objevení se symptomů (15). K ruptuře dochází často až po 12. týdnu, protože je déle chráněna pevnou vrstvou myometria (4). Nejčastějšími symptomy jsou bolest břicha, amenorrhoea, abnormální vaginální krvácení, které může vyústit až do šoku. Zvláštním rizikovým faktorem pro tento typ GEU je předchozí salpingektomie (15).

Abdominální gravidita vznikne, pokud se plodové vejce implantuje na peritoneu v dutině břišní (4). Příznivé podmínky pro výživu mohou dovolit přežití plodu do vyššího stádia těhotenství (2). Odhadovaná incidence je 1 / 8000 narozených a má špatnou prognózu (15). Její zvýšené riziko je u pacientek, které mají v anamnéze proběhlou pánevní infekci, předchozí mimoděložní těhotenství, endometriózu, infertilitu a předchozí tubární chirurgii. Také se častěji v jejich anamnéze zjistí údaj o léčeném hrozícím potratu (15).

Ovariální gravidita zahrnuje méně než 3 % všech mimoděložních těhotenství (15). Oplozené vajíčko se může usídlit ve folikulu ovaria nebo na povrchu vaječníku (2). Je typicky častější u uživatelky nitroděložních tělísek a v polovině případů ovariální gravidity nacházíme v anamnéze prodělanou pánevní infekci. Častá je abdominální bolest, amenorrhoea a poševní krvácení. K hemodynamické

nestabilitě, jako výsledku ruptury dochází u 30 % pacientek (15). Komplikací může být krvácení do Douglasova prostoru (2).

Cervikální gravidita se objevuje s frekvencí 1 : 2500 – 1 : 12422 (15). Oplozené plodové vejce se usadí do cervikální sliznice, nezasahuje do děložní dutiny, proto nemá dobré podmínky pro svůj růst. Klinicky probíhá jako potrat se závažným krvácením (4). Mezi rizikovými faktory cervikální gravidity bývá nejčastěji uváděn předchozí instrumentální zákrok v oblasti hrdla dělohy – dilatace nebo kyretáž. Nitroděložní tělísko, předchozí mimoděložní těhotenství ani neplodnost riziko vzniku cervikální gravidity nezvyšují (15).

Heterotopické těhotenství je kombinací intrauterinní a mimoděložní gravidity (15). Poslední práce odhadují výskyt jedné heterotopické gravidity na 5000 případů (16). I když v poslední době její výskyt stoupá v souvislosti s IVF (in vitro fertilizace) programem. Ke koexistenci dochází na různých místech – tuba, ovarium, děložní roh, rudimentární roh, cervix, střevo, oblý vaz a dokonce po provedené sterilizaci. Vzniká po in vitro fertilizaci a stimulaci ovulace (16). Je nutno na tuto diagnózu myslet, protože chybná diagnóza ohrožuje pacientku na životě. Hlavní diagnostickou metodou je vaginální ultrasonografie a potom diagnostická laparoskopie. Ve většině kazuistik je popisován současný výskyt stejně starých intra - a extrauterinních gravidit tubárních a ovariálních. Po operaci extrauterinního těhotenství je intrauterinní těhotenství v pořádku donošeno (16).

2. Diagnostika a léčba mimoděložního těhotenství

2.1 Klinický obraz a anamnéza

Mimoděložní těhotenství je nejčastější u žen v reprodukčním věku mezi 20 a 29 lety. Jeho incidence se zvyšuje s věkem (7). A je také nejčastější příčinou mateřské mortality u žen v reprodukčním věku v prvním trimestru těhotenství. Kli-

nický obraz a symptomatologie se liší podle lokalizace a vývoje ektopické gravidity (6).

Můžeme se setkat s pacientkou hemodynamicky nestabilní, se známkami břišní hemoragie, v počátečním nebo už rozvinutém hypovolemickém šoku, s přítomným peritoneálním drážděním. U těchto pacientek je diagnostika problematická. Po stabilizaci jejich stavu je nutná chirurgická intervence, která by měla suspektní diagnózu potvrdit (5). Dále se můžeme setkat s pacientkami, které přicházejí s neakutními ale typickými symptomy (5). Přítomnost jednotlivých příznaků závisí na současném stavu mimoděložní těhotenství. Dochází buď k regresi trofoblastu, spontánnímu zániku časně ektopické gravidity nebo k vypuzení tubární gravidity do volné dutiny břišní a nebo k dalšímu růstu neporušené ektopické gravidity (4). Nebo dokonce k perzistenci ektopické gravidity po předchozí konzervativní léčbě (5). Také s pacientkami prakticky bez příznaků, kde se diagnóza stanoví až na podkladě moderních diagnostických metod a sledování, např. při léčbě infertility (5).

Tab. 4 a 5(viz příloha)

Základem diagnostiky je pečlivá anamnéza (2, 6). Důležitým údajem pro lékaře je termín poslední menstruace, její vynechání nebo i jen opoždění, pacientkou uvedené nepravidelné krvácení či špinění. Je nutno cíleně pátrat po přítomnosti známých klinických rizikových faktorů (5). Zjišťujeme prodělané infekce genitálu, zákroky na vejcovodech, kuřáctví, hormonální léčbu, nitroděložní tělíčko v anamnéze, užití metody asistované reprodukce, prodělanou apendektomii (6). Také předchozí těhotenství ukončené císařským řezem (18). Dále si pacientka může stěžovat na nauzeu, zvracení, sekundární amenorhoeau, zduřelá a citlivá prsa, bolesti v podbříšku v místě lokalizovaných adnex nebo na bolest ostrou bez iradiace do okolí, později vystřelující do ramene a pod lopatku, celkovou nevolnost, nucení na stolicí, synkopy nebo nízký tlak. Tyto příznaky jsou nespecifické a společné pro ženy se spontánním potratem (5, 17).

2.2 Diagnostika a vyšetřovací metody

Při gynekologickém vyšetření pohmatem může být břicho vzedmuté se známkami peritoneálního dráždění (4). Některé zdroje uvádějí Cullenův příznak (modravé zbarvení kůže pozorovatelné při hemoperitoneu v oblasti pupeční jamky nebo v herniích v jizvě (5). Při vyšetření pomocí zrcadel pozorujeme hrdlo lividní barvy, krvavý nebo hnědavý výtok, snížení a vyklenutí zadní klenby poševní, kde krevní koagula při palpaci někdy vyvolávají dojem tření, respektive hnětení tajícího sněhu - tzv. Solovjevův příznak (5). Provádíme vaginální palpační vyšetření. Děloha se jeví jako měkká, normální velikosti nebo lehce zvětšená, často prosáklá (4, 6). V oblasti lokalizace adnex hmatáme protáhlou bolestivou rezistenci síly 2 – 3 cm. Bolestivá zadní klenba poševní se vykluje při kumulaci krve v Douglasově prostoru (4). Pánevní bolest při pohybu hrdlem do stran – tzv. Fraenkelův příznak (2, 6).

Je nutné provést těhotenský test. Hlavní endokrinní marker těhotenství je lidský choriový gonadotropin – hCG, který je syntetizovaný z trofoblastu. Produkce hCG začíná bezprostředně po diferenciaci trofoblastu a je detekována v mateřském séru už 10. den po fertilizaci (15). Stanovujeme hladinu hCG v moči a v krevním séru (5). Tyto hladiny stoupají při nitroděložním těhotenství nad hodnotu 15mg/ml a více, při mimoděložním těhotenství tyto hladiny zůstávají nižší (4, 5). U ektopické gravidity je vyšetření z moči pozitivní při hodnotě nejméně 700 μ U/ml ve více než 80% a z krevního séra 35 μ U / ml v 98 procentech (2). Z moči provádíme vyšetření kvalitativní a semikvantitativní, tzv. one – step testy, kde je výhodou jednoduchost, citlivost a rychlost provedení. Technicky se jedná o metody imunoenzymatické – ELISA a EIAs. Citlivost většiny komerčních testů je velmi dobrá, mohou detekovat již hladinu od 50 mIU / ml (5). Limituje je ale nemožnost kvantifikovat β – hCG. Močové testy nám podají odpověď na otázku, jestli je žena těhotná či ne (5). V těchto testech stanovujeme jednoduché pro-

tilátky proti hCG a hCG – plášťové latexové částice nebo erytrocyty. Původně polyklonální protilátky, které byly užívány, nejsou beta – hCG specifické (7). Vyšetření moče je spíše orientační. Větší význam má vyšetření hladiny β – hCG podjednotky v krevním séru. Můžeme ji stanovit kvantitativně, sledováním dynamiky růstu hladin, která je jiná u intaktní viabilní gravidity. U viabilního těhotenství se hladiny β – hCG v prvních 6 týdnech zdvojnásobují každých 48 – 72 hodin. To nazýváme tzv. doubling time. A naopak u těhotenství, kde tento průběh chybí, jsou většinou hodnoty abnormální. Po ukončení 6.týdne těhotenství se doubling time postupně začíná prodlužovat. Pomalý růst hladin a stagnace jsou typické pro abnormální graviditu (5). Stanovení β - hCG je také důležité k monitoraci pacientek po konzervativní léčbě mimoděložní gravidity. Obvykle se uvádí, že do 12. dne po operaci by hladina β – hCG měly být maximálně 0,1x hodnota naměřená před operací. Pokud dochází k pomalejšímu poklesu nebo dokonce vzestupu hladiny, je zde suspekce na perzistující graviditu (5, 7, 8). Sériové stanovování beta – hCG provádíme pouze u oběhově stabilních pacientek, u pacientky s nestabilními oběhovými parametry je nutno stav aktuálně řešit – diagnostickou a terapeutickou laparoskopií (5).

Měření sérového progesteronu může být použito jako adjuvantní screenin-
gové pomocné vyšetření pro zjištění mimoděložního těhotenství. Milwidsky a jeho kol. byli první, kteří ukázali, že ektopická těhotenství jsou spojena s nižší hladinou progesteronu, než intrauterinní těhotenství stejného gestačního stáří (7). Progesteron je primárně secernován žlutým tělískem, dokud jeho produkci nepřevzme placenta v 6. – 8.týdnu gestace (3). Stanovení sérového progesteronu RIA metodami může přinést informaci o životnosti (hladiny nad 35ng / ml) nebo o nonviabilitě (hladiny pod 5ng / ml) gravidity (3). Toto nelze ale použít všude, protože některá těhotenství s normálním vývojem produkují progesteron v hladinách, které neodpovídají normálnímu rozpětí. Proto stanovení progesteronu se stává pomocným vyšetřením, pokud stanovení β – hCG a sonografie neukazují jednoznačně o jakou graviditu se jedná (5). Koncentrace progesteronu v séru mů-

že odhalit zánik těhotenství a označit pacientky s rizikem ektopické gravidity, ale není diagnostikou mimoděložní gravidity (7).

Ultrasonografie je diagnostické vyšetření volby limitované dostupností a gestačním stádiem těhotenství. Podezření na ektopickou graviditu nastává, pokud transabdominální ultrazvukové vyšetření nezobrazí nitroděložně gestační váček při hodnotě β – hCG vyšší než 6500 IU / l. Pro vaginální ultrazvuk je tato hranice 1500 IU / l. Senzitivita vaginálního UZ je 67 – 100 % a specificita 100 % (6). Ultrazvukovým vyšetřením malé pánve můžeme objektivizovat v děložní dutině vysokou deciduálně změněnou sliznici, kde není vidět plodové vejce (2, 4, 7). Rozšířený vejcovod s náplní krve (hematosalpinx) a volná tekutina v Douglasově prostoru (4). Často se najde plodové vejce s projevy života mimo děložní dutinu. Při použití vaginální sondy 5 MHz můžeme zachytit gestační váček v dutině děložní již na začátku 3. týdne gravidity (5). U abdominální sonografie je záchytnost kolem 4. týdne (5). Nález při sonografickém vyšetření musíme posuzovat vždy komplexně. Výška endometria sama o sobě nemusí predikovat graviditu. První známkou těhotenství je tedy až gestační váček. V něm bychom ale měly detekovat další struktury – žlutkový váček, embryonální pól a posléze embryonální srdeční akci. Finálním potvrzením vitální gravidity je detekce embryonální srdeční akce, která je přítomná od 3. do 4. týdne po koncepci (5, 19). Nález gestačního váčku na ultrazvuku, který se nachází uvnitř myometria mimo děložní dutinu je podezřelý z intersticiální nebo kornuální gravidity. Musíme dávat pozor i na vrozené vývojové vady dělohy (uterus bicornis, rudimentární děložní roh atd.). Nejčastějším mimoděložním těhotenstvím je ektopická tubární gravidita. Její vývoj je ale většinou abnormální, proto bychom měli nález posuzovat v kontextu s ostatními vyšetřeními (5). Typickým znamením je tzv. tubal ring sign nebo také double ring sign – kulovitá hypoechogenní struktura s hyperechogenním lemem lokalizovaná mimo ovarium. Mnohem častěji je možno v krajině adnex detekovat solidní i cystické složky. V dutině břišní lze v 25 – 35 % případů prokázat přítomnost volné tekutiny (5, 7, 4). Ovariální gravidita se velmi obtížně odlišuje od sonografického nálezu jiných anechogenních struktur (cyst folikulárních nebo luteál-

ních) a je nutno nález hodnotit spolu s výsledky dalších vyšetření. Cervikální gravidita sonograficky vyhlíží jako hluboká myometrální invaze placenty, placenta je pod úrovní umístění děložních tepen, v dutině děložní chybí plodové vejce. Nutná je přítomnost choriové tkáně a gestačního váčku pod úrovní vnitřní branky hrdla. Vaginální ultrasonografie umožňuje odhalit tento stav před rozvojem symptomatologie a zároveň lze aplikovat konzervativní léčbu, která zachovává plodnost (10).

Raritní typy ektopické gravidity (gravidita abdominální, intersticiální, heterotopická) mohou být příčinou diagnostických potíží. Můžeme použít i další vyšetření – počítačovou tomografii a magnetickou rezonanci. Obvykle je však nutno se spolehnout na klinické vyšetření a definitivní rozhodnutí učinit na základě výsledků laparoskopie (5).

Primární role odebrání vzorku sliznice endometria byla odhalit absenci produktů koncepce v děložní dutině a tímto zvýšit pravděpodobnost, že těhotenství je v ektopické lokalizaci (3). Kyretáž a histologické vyšetření endometria v dnešní době ztrácí při bezprostřední diagnostice ektopické gravidity význam (5).

V současné moderní gynekologické praxi je laparoskopické vyšetření standardní pro diagnostiku ektopické gravidity. Je to nejlepší invazivní metoda, protože je mylná v méně jak ve 3 % případů a pak typicky pouze v extrémně časně gestaci. Tento přístup tedy dovolí diagnostikovat a léčit v jedné době (3). Je indikováno k přímému zhlédnutí orgánů malé pánve, rozeznání patologických změn na vejcovodech i v začínajícím tubárním těhotenství. Zjistíme jeho přesnou lokalizaci a přibližně stadium mimoděložní gravidity, stav kontralaterálního vejcovodu a zda se nachází v peritoneální dutině krev (5). Laparoskopie je ale nevhodná při silném krvácení do dutiny břišní, adhezích a zánětech v dutině břišní (2).

Punkce cavum Douglasi (kuldocentéza) se dříve používala k potvrzení hemoperitonea. Dnes máme k dispozici řadu modernějších metod – ultrasonografii, laparoskopii (4, 2).

2.3 Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je nutné odlišit hrozící potrat, proběhlý spontánní abort, kombinaci intra- a extrauterinní gravidity, krvácení z korpus luteum, gynekologický pánevní zánět, akutní appendicitis, akutní salpingitis, prasklou folikulární nebo luteální cystu (4, 2, 20). Také torzi omenta a prasklý žaludeční vřed (17, 20). Je - li gravidita jednoznačně vyloučena, jsou nejčastějšími příčinami vaginálního krvácení a bolestí dysfunkční děložní krvácení, myomy, endometrióza, benigní cervikální léze, cervicitis, cervikální karcinom (5). Dominantními symptomy jsou vaginální krvácení a bolesti břicha, zejména v podbřišku (15). Každá pacientka ve fertilním věku s příznaky bolestí břicha, vaginálním krvácení či obou symptomů musí být náležitě vyšetřena se zaměřením na případnou graviditu nebo některou z jejich patologických forem (5). Diferenciální diagnostika bolestí břicha negynekologického původu je velmi široká, z nejvýznamnějších příčin je to appendicitis, cholelithiasis, gastroenteritis, nephrolithiasis, pyelonephritis, diverticulitis a další. Pokud zjistíme, že je žena gravidní, je nutné co nejdříve zjistit, zda se jedná o intaktní intrauterinní graviditu či některou z jejich patologických forem (5). Diagnostické algoritmy pro mimoděložní těhotenství, které nám potvrdí diagnózu bez použití laparoskopie, jsou kvantifikace beta – hCG, sérová hladina progesteronu, transvaginální ultrasonografie, popř. endometriální kyretáž (3). Při hodnotě sérové hladiny >1500 IU hCG by měl být patrný gestační váček v děložní dutině. Ultrazvukové vyšetření specifikuje lokalizaci a vitalitu těhotenství. Stanovení sérové hladiny progesteronu má vysokou hodnotu pro stanovení vitality gravidity (7). Kyretáž je indikována pokud je hormonálně stanovena nonviabilní gravidita (5). Rychlou orientační zkouškou je test s fyziologickým roztokem, kdy choriové klky v roztoku plavou, decidua klesá ke

dnu. Při průkazu choriových klků se jedná o inkompletní nebo zamlklý potrat (5). Pokud nám kyretáž nepomůže k odebrání choriových klků, je dobré provést kontrolní odběr sérového β - hCG za 12 hodin po výkonu. Dojde-li ke snížení β - hCG pod 15 procent – jedná se o kompletní abort. Pokud je hladina vyšší nebo stejná, je velká suspekce na ektopickou graviditu (5). Punkce Douglasova prostoru je považována za pozitivní, získáme-li více jak 5 ml nesrážlivé krve. Krev s obsahem koagul může mít původ v pánevních cévách či svědčí pro masivní akutní krvácení. Je-li zdrojem krvácení hemoragická ovarialní cysta, je typický nízký hematokrit získané krve, obvykle méně než 12 procent. Suverénní diagnostickou i terapeutickou metodu představuje laparoskopie (5).

Pokud nacházíme u pacientky promptní manifestaci příznaků, které se prezentují od břišních bolesti, známek peritoneálního dráždění, příznaky vaginálního krvácení až hypovolemického šoku nebo sekundární amenorhoea a také je prokázána gravidita, velmi pravděpodobně se jedná o ektopickou graviditu (7). Zvýšení teploty u tohoto stavu není běžné. Mnohem častěji má pacientka teplotu normální nebo lehce subnormální, pokud dojde k akutnímu krvácení (3). Nejčastěji je pro nás obtížné diferenciatně diagnosticky odlišit ektopickou graviditu a všechny druhy spontánního abortu v prvním trimestru, hlavně tedy odlišit hrozící abort (5). Typické pro mimoděložní těhotenství je, pokud přijde žena v reprodukčním věku s bolestmi v podbřišku a vaginálním krvácením spíše slabé intenzity přibližně po sedmítýdenní amenorhoeae, může mít nauzeu a může zvracet (6, 3). Děložní hrdlo je uzavřeno, zvětšená děloha nebo normální velikosti, která má měkčí konzistenci (5, 3). Dále je typická zvýšená citlivost adnex na palpaci, citlivost na pohyb hrdla, sekundární amenorhoea a ortostatická hypotenze (3, 5). Trias – bolesti v podbřišku, amenorhoea a poševní krvácení – se klasicky vyskytuje jen u 50 procent případů (5). Bolesti v podbřišku uvádějí pacientky v 90 – 100 %. Sekundární amenorhoeau v 75 – 90 %, vaginální krvácení v 90 % a vypuzení deciduy v anamnéze v 5 – 10 procentech případů (5).

Pro suspektní hrozící potrat svědčí slabší poševní krvácení (5), děloha velikostí odpovídá stáří gravidity a chybí palpační citlivost v okolí dělohy (4), děložní hrdlo je uzavřeno (5), mohou se objevit křeče v podbřišku (5). Ultrazvukové vyšetření prokáže intrauterinní vitální graviditu, β - hCG dosahuje vyšší hodnoty než u ektopického těhotenství (4).

U proběhlého spontánního potratu palpačně nacházíme slabé vaginální krvácení (5), dělohu menší, než by odpovídalo délce amenorrhoeay (4), mohou být přítomné mírné bolesti v podbřišku a patrné vypuzení tkáně z rodidel v anamnesticky (5), hrdlo je dilatované (4), na ultrazvukovém vyšetření nenalezneme hemoperitoneum ani plodové vejce mimo dutinu děložní, hodnoty β - hCG se rychle snižují (4).

Probíhající potrat se vyznačuje silným vaginálním krvácením, je dilatované hrdlo děložní a velikost dělohy odpovídá menstruačnímu datu. Často jsou přítomné křečovitě bolesti v podbřišku a palpační bolestivost dělohy (5).

Pro inkompletní potrat je typické silné vaginální krvácení, děloha je menší než odpovídá menstruačnímu datu a je rozšířené děložní hrdlo. Mohou být přítomny křečovitě bolesti v podbřišku a vypuzení tkáně uváděné v anamnéze. U abortu molla hydatidoza se vyskytuje silné krvácení z pochvy, děloha má větší velikost než je odpovídající menstruační dataci a je měkčí, hrdlo je rozšířené. Časté je vypuzení tkáně. Může se objevit nauzea a zvracení, křečovitá bolest v podbřišku, přítomnost ovariálních cyst či se může rozvíjet preeklampsie (5).

Nebezpečnou se stává kombinace intrauterinní a extrauterinní gravidity (4). Tento stav je ojedinělou záležitostí, v posledních letech jeho výskyt stoupá ve spojitosti s IVF programem. Poslední práce odhadují výskyt koincidence vyšší než 1 na 5000 těhotenství. Diagnózu je nutno co nejdříve odhalit, pacientka je ohrožena na životě. Koexistence intra- a extrauterinní gravidity se děje na různě

ných místech – ve vejcovodu, ovariu, v děložním rohu, rudimentárním rohu, cervixu, střevě a v oblém vazu (16).

Mezi další možnosti diferenciální diagnostiky patří krvácení z corpus luteum. Těhotenský test je negativní a ultrazvukové vyšetření nám vyloučí graviditu v dutině děložní či v okolí dělohy. Pokud zjistíme volnou tekutinu v dutině pánevní a anémii u pacientky, indikujeme ji k laparoskopii (4).

Klinická kritéria pro diagnózu pánevního zánětu nebyla nikdy potvrzena ve velké prospektivní studii. Jacobson, Westrom a Hager byli první, kteří provedli vyhodnocení konvenčních příznaků a symptomů PID. Westrom navrhl, že základem pro diagnózu by měla být minimálně tři hlavní kritéria, s alespoň jedním podpůrným (vedlejším) příznakem a laboratorními testy pro lepší specifitu diagnózy. Mezi hlavní kritéria patří abdominální bolest, leukorhea (zvýšené množství zánětlivých buněk v mokřém stěru vaginální sekrece nebo mukopurulentní endocervicitis, citlivost adnex, příznaky infekce dolního genitálního traktu, abdominální palpační citlivost, citlivost na pohyb hrdla (21). Mezi vedlejší kritéria (přídavná) patří palpačně citlivá masa, sedimentace vyšší nebo rovna 15 mm / h, teplota vyšší než 38°C, pozitivní Gramovo barvení stěru z endocervixu na G- diplokoky, leukocytosa vyšší než 10000/mm³, purulentní materiál z kuldocentézy, pozitivní nález endometriózy z biopsie endometria, zvýšený C-reaktivní protein, pozitivní test na chlamydie nebo N. gonorrhoeae (21). Potvrzení, že se jedná o gynekologický pánevní zánět umocní výskyt febrilií, zvýšení zánětlivých markerů, neporušený průběh menstruačního cyklu, negativní vyšetření těhotenským testem a ultrazvukovým vyšetřením. Palpační nález na adnexech není jednoznačný (4).

Žena s ovariální cystou si často stěžuje na bolest v podbříšku a lékař často hmatá cystickou rezistenci v oblasti malé pánve. Tato rezistence může při dislokaci ovaria chybět (5).

U appendicitis jsou hlavními příznaky bolest v pravém podbříšku, stěhování bolesti z epigastria do hypogastria, subfebrilie a známky peritoneálního dráždění. Dále se může objevit nauzea, zvracení, nechutenství, břišní distenze a porucha pasáže až paralytický ileus. Není porušen menstruační cyklus, je negativní těhotenský test. Ultrasonografie nepotvrdí graviditu ani přítomnost volné tekutiny, ale může nám zobrazit změněný appendix. Palpační nález na adnexech je normální, bolestivost je výše nad pravými adnexy. U sporných nálezů je vhodné indikovat laparoskopii. O indikaci se rozhoduje gynekolog spolu s chirurgem (4, 5).

Pro cystitis jsou typické symptomy jako dysurie, polakisurie a bolest, která je lokalizovaná za os pubis a její přítomnost je vázaná na mikci. Akutní pyelonephritis provází febrilie septického typu, polakisurie. Objevuje se nauzea, zvracení, nechutenství, bolesti břicha lumbalgie (5).

U peritonitidy nacházíme septické febrilie, bolesti břicha, paralytický ileus, známky peritoneálního dráždění, distenzi břicha, nechutenství a zvracení. Správné a rychlé odlišení ektopické gravidity od jiných nosologických jednotek s podobnými příznaky má velký význam. Často dojde k omylu při stanovení diagnózy. Ektopická gravidita je považována za hrozcí potrat a k diagnóze dojdeme až při její ruptuře. Nebo je ektopická gravidita schována za umělé ukončení těhotenství a k následné ruptuře s krvácením dojde po interrupci. V současné době s rozvojem operačních technik v oblasti malé pánve a na děloze a také s navyšujícím se počtem císařských řezů se objevují neobvyklé formy mimoděložního těhotenství. Intramurální gravidita v jizvě po císařském řezu a hysteroskopické resekci děložního septa či ektopická gravidita po tubární sterilizaci (5).

Ektopická gravidita v jizvě po císařském řezu se vyskytuje mezi 1 / 800 – 1 / 2216 normálních těhotenství. Cervikoistmická gravidita se vyznačuje tím, že k nidaci dochází v hysterotomické jizvě po předchozím císařském řezu. Takovýchto případů bylo v anglickém písemnictví od roku 1966 do 2003 zaznamenáno pouze

26, ale se současným nárůstem počtu císařských řezů dochází ke zvýšení výskytu těchto komplikací. Etiologickým podkladem je pravděpodobně mikroskopická dehiscence jizvy a její následný defekt. Defekt vzniká na základě špatné vaskularizace a zhoršeného hojení. Je možná souvislost patologické nidace po císařském řezu, tam, kde nedošlo k dostatečnému rozvinutí dolního děložního segmentu. Ještě před dosažením životaschopnosti plodu dochází k ruptuře děložní stěny a k proniknutí plodového vejce do dutiny břišní. Dojde k mohutné hemoragii. Tato komplikace je nepředvídatelná. Prevencí je pouze včasná diagnóza pomocí vaginální ultrasonografie nebo magnetické rezonance. Na sonografii se gestační váček nachází v istmu v přední děložní stěně, v dutině dělohy nevidíme plodové vejce, myometrium je ztenčené na 2 – 5 mm. Dále můžeme provést dopplerovské vyšetření s hodnocením peritrofoblastické vaskularizace a 3D zobrazení. Pokud nelze diagnózu stanovit transvaginální sonografií, provádíme nukleární magnetickou rezonanci. Důležitá je včasná diagnostika pro možnost zahájení konzervativní terapie. Přejdeme tak závažným komplikacím, kdy se při ohrožení života provádí i hysterektomie (10).

2.4 Vyčkávací postup

Je účinný v terapii mimoděložního těhotenství ze 47 – 82 % a hodí se pro pacientky s koncentrací β – hCG nižší než 1000 IU / l, která postupně klesá, a s mimoděložním útvarem do 3 cm bez přítomnosti akce srdeční. Pacientka také musí souhlasit s následnými kontrolami (6).

2.5 Medikamentózní terapie

V 60. letech 20. století byl poprvé užit k léčbě abdominálního těhotenství cytotoxický inhibitor enzymu dihydrofolát reduktázy – metotrexát. Enzym, který

je nezbytný v syntéze DNA, RNA a aminokyselin. Inhibuje růst rychle dělících se tkání (např. trofoblast) (6, 22). První případ popisující úspěšné léčení systémovým podáním metotrexátu, byl publikován v Japonsku v roce 1982. První randomizovaná klinická studie porovnávající systémové podání metotrexátu a laparoskopickou salpingostomii byla uvedena v roce 1997. Tato studie definitivně demonstrovala, že systémové podání metotrexátu a laparoskopická salpingostomie přináší porovnatelné výsledky. Jiné alternativy, které zahrnují podání aktinomycinu D, intratubálního metotrexátu, intratubální prostaglandiny a hyperosmolární glukózu, které byli zkoumány v Severní Americe a v Evropě, jsou omezeny. Nepatří do standardní péče (23).

Podání metotrexátu může být systémové – intramuskulární, intravenózní, perorální nebo lokální v podobě aplikace do ektopicky uloženého plodového vejce. Metotrexát může nahradit chirurgickou léčbu a u vhodné indikace je jeho úspěšnost až 94 %. Hodnoty β - hCG klesají k hodnotě 15 IU / l přibližně kolem 35. dne po podání (22). Metotrexát byl dříve podáván s citrovorinem, který snižoval vznikající nežádoucí účinky – trombocytopenie, leukopenie, ulcerativní stomatitis, gastritis, dermatitis, průjem a hemoragická enteritis (3). Po podání metotrexátu při terapii ektopické gravidity jsou dávky poměrně nízké a nežádoucí účinky, které se vyskytují asi v 5 %, jsou většinou mírné (24).

Protokol léčby metotrexátem může být jedno - nebo vícedávkový. Jednodávkový režim je jednodušší pro podání a používá se častěji. V metaanalýze studií s metotrexátem z roku 2003 (27) používalo dvacet studií režim s jednou dávkou a šest studií režim s více dávkami. Jednodávkový režim má méně nežádoucích účinků, ale je méně účinný. Mimoděložní těhotenství se vstřebá do tří až sedmi týdnů od podání metotrexátu. Pacientky vhodné pro tuto farmakoterapii by měly mít hodnoty β - hCG nižší než 15000 IU / l a měly by v případě potřeby docházet na každodenní kontroly (6).

Pro zahájení terapie metotrexátem je na začátku důležitý informovaný souhlas pacientky s déletrvajícím průběhem léčby, podstoupením opakovaných odběrů krve a také by pacientka měla být poučena o možnosti selhání léčby. Vždy musí být předem vyloučena možná ruptura vejcovodu (22). Léčebný protokol, který je nejvíce používaný, je upraven podle toho zda je jednodávkový nebo vícedávkový. Jednodávkový se dříve v určité modifikaci nazýval Stovallovo schéma. Zde se podává jednorázově dávka $50 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ i.m}$ (6, 22). Důležité je sledovat vitální funkce pacientky, krevní obraz a hladinu $\beta - \text{hCG}$ na začátku a také 4. a 7. den. Odpověď na takovou dávku může být nedostatečná a hodnoty $\beta - \text{hCG}$ mohou být v prvních dnech zůstat nezměněny nebo mohou stoupat. Pak je indikováno druhé podání dávky $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ (22) dokud hladina beta – hCG neklesne o 15 % mezi čtvrtým a sedmým dnem (6). Dále pacientku kontrolujeme každý týden dle hladin beta – hCG až do negativizace (6). Podle tohoto schématu byla nutná hemodynamická stabilita pacientky, žádné známky intraabdominálního krvácení a velikost gestačního váčku menší než 3,5 cm (25). Kontraindikací podání je ruptura vejcovodu, přetrvávající abdominální bolesti i heterotopická gravidita (22).

U vícedávkového protokolu podáváme $1 \text{ mg} / \text{kg i.m.}$ spolu s leucovorinem $0,1 \text{ mg} / \text{kg}$ každý druhý den. Opět sledujeme vitální funkce, krevní obraz, renální funkce, $\beta - \text{hCG}$ na počátku a potom 1., 3. a 7. den až do snížení hodnot. Tuto medikaci opakujeme, pokud $\beta - \text{hCG}$ nepoklesne o 15 % v každém měření. Hladiny $\beta - \text{hCG}$ sledujeme týdně až do negativních hodnot (6).

Metotrexát se používá v primární péči u ektopické gravidity, kde ještě nedošlo k ruptuře. Proliferující tkáň trofoblastu se ukázala být citlivá na léčbu metotrexátem. Hemodynamicky stabilní pacientky s ektopickým těhotenstvím menším než 4 cm na ultrasonografii jsou vhodné pro léčbu metotrexátem. Dávka metotrexátu je přizpůsobena pacientce a biologickému chování nemoci (23). Jako doplněk konzervativní chirurgické léčby mimoděložního těhotenství se metotrexát uplatňuje při přetrvávání trofoblastu a přetrvávající hodnotě $\beta - \text{hCG}$ v séru.

Profylaktická pooperační jednorázová dávka 1 mg / kg může být využita u rizikové skupiny pacientek. Mezi faktory, které by mohly zvýšit riziko přetrvávání trofoblastu po konzervativní léčbě tubárního těhotenství patří ektopická gravidita s menším průměrem než 2 cm, hladiny β - hCG vyšší než 3000 IU / l a implantace mediálně k salpingotomii (22, 23). Jako možnost léčby je uváděna i přímá injekční aplikace metotrexátu o vyšší koncentraci na stranu implantace nebo do gestačního vaku z laparoskopického přístupu i pomocí vodiče při transvaginální sonografii. Toto místní podání (1g / kg) má ale proti systémovému podání horší výsledky a terapie je úspěšná u 65 % pacientek (22, 23). Perzistující mimoděložní těhotenství, které je běžnou komplikací laparoskopické salpingostomie, vzniká v 5 – 20 procentech jako důsledek nekompletního vyjmutí trofoblastické tkáně. Perzistence je definována jako stav vyžadující druhý běh terapie (23).

Mezi komplikace provázející systémové užití metotrexátu patří přechodná bolest v oblasti pánve (pravděpodobně způsobená tubárním abortem), abdominální bolest kolicky lokalizovaná. Pacientky by se měly vyvarovat jídel, které zvyšují plynatost, také by se měly zdržet pohlavního styku. Dále by neměly užívat nesteroidní protizánětlivé léky, penicilin, alkohol a vitamíny, které obsahují kyselinu folovou. Vyhybat se expozici na slunci, protože fotosenzitivita může být také komplikací léčby. Vysoké dávky metotrexátu mohou způsobit útlum kostní dřeně, akutní nebo chronickou hepatotoxicitu, zánět dásní, plicní fibrózu, alopecii a fotosenzitivitu. Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté při kratším trvání léčby (23).

2.5 Chirurgická terapie ektopické gravidity

První úspěšná chirurgická léčba byla popsána v roce 1883 Taitem, který provedl salpingektomii čtyřem ženám s ektopickou graviditou a všechny přežily (26). První případ laparoskopické salpingektomie publikoval Shapiro a Adler v roce 1973 (26,28). Před prvním použitím laparoskopie byla standartní léčbou laparotomie se salpingektomií (odstranění tuby z břišního řezu). Metodou volby je nyní laparoskopie se salpingostomií bez odstranění vejcovodu. Zachovává tedy fertilitu jako farmakologická léčba. V průběhu terapie by měla být pacientka kontrolována nejméně jednou týdně. Hodnoty β – hCG po léčbě se musejí kontrolovat opakovaně až do negativizace. Asi u 8 – 9 procent žen salpingostomie selhává (6). Laparoskopický přístup poskytuje mnoho výhod. Má malé procento komplikací, relativně krátkou dobu operace, krátkou hospitalizaci a dosahuje vysoké úspěšnosti. Umožňuje nejen diagnostikovat mimoděložní implantaci, zhodnocení stavu postiženého i protilehlého vejcovodu. Můžeme prohlédnout oblast malé pánve a provést okamžitou operaci (28). Chirurgická léčba se liší v závislosti na lokalizaci implantace – tubární a extratubární (26). Prakticky všechny chirurgické postupy pro léčbu mimoděložního těhotenství mohou být vykonávány laparoskopicky. Jedná se především o radikální nebo konzervativní léčbu. Výběr závisí také na tom, zda zákrok zachovává fertilitu. Pokud máme výrazné podezření na riziko dalšího mimoděložního těhotenství, je lépe se rozhodnout pro řešení radikální (3).

Lze užít několik možností laparoskopického zákroku u tubární gravidity. Pro zachování fertility u některých žen, které si to přejí, je léčebnou metodou lineární salpingostomie. Lineární salpingostomie je nejvíce konzervativní postup dostupný pro léčbu ektopické gravidity. Tuto formu terapie je však nutno dobře indikovat. Závisí na lokalizaci ektopické gravidity. Lze ji použít hlavně tam, kde je plodové vejce implantované v ampule a kde není stěna vejcovodu destruována jako při istmické lokalizaci. Zde se může objevit až 80 % ektopických gravidit (28). Může být spojena s infiltrací dilučního roztoku vazopresinu (26). Dále se provádí incize na antimezenterickém kraji vejcovodu přes výduť gestačního váčku. Plodové vej-

ce je vyjmuto, je nutno zastavit krvácení, vejcovod se pak hojí per secundam intentionem. Možným rizikem může být perzistence placentální tkáně (3).

Fimbriální exprese spočívá ve vytlačení („milking“) ektopické gravidity z distálního konce tuby. Tato technika je spojena s vyšší incidencí perzistence trofoblastické tkáně a vyšší incidencí pooperačního krvácení a s vyšším počtem pozdějších ektopických gravidit (3).

Salpingektomie je léčebný postup volby, pokud pacientka už netouží po zachování fertility. Je nezbytný pokud v průběhu konzervativního postupu nelze dosáhnout hemostázy a vejcovod nelze zachránit (3).

Zda se rozhodneme pro radikální nebo konzervativní možnost závisí na určitých faktorech. Patří sem těžko stavitelné krvácení z vejcovodu, recidivující tubární těhotenství ve stejném vejcovodu, vejcovod postižený těžkým zánětem nebo jeho prasknutí způsobené mimoděložním těhotenstvím, tubární těhotenství větší v průměru než 5 cm, ektopické těhotenství s istmickou lokalizací u žen, které nechtějí další těhotenství. Zde je salpingektomie metodou volby (28).

Histopatologické studie ukázaly, že většina ampulárních těhotenství je umístěno v lumen a svalovina stěny vejcovodu je tedy nepoškozená. Při takovém neprasklém těhotenství se dává přednost salpingotomii. Donnez a Nisolle ve své studii popsali 300 případů, kdy bylo použito konzervativní operace ektopické gravidity. Pouze u 15 pacientek byla použita pro perzistující ektopickou graviditu léčba metotrexátem. U pacientek, které neudaly v anamnéze neplodnost, bylo v 63 % zjištěno následné intrauterinní těhotenství a recidiva mimoděložního těhotenství v 8 % případů. U žen, které měly v anamnéze dřívější tubární postižení byli výsledky podstatně horší. Intrauterinní gravidita byla pozorována ve 27 % a ektopická gravidita ve 22 % (28).

Isthmus vejcovodu je úzký a svalová vrstva stěny většinou poškozena do takové míry, že pokud se připojí ještě následné hojení po salpingotomii, pravděpodobnost tubárního uzávěru se velmi zvýší. Incidence recidivy ektopické gravidity je u těchto pacientek kolem 50 %. Pro tento druh ektopického těhotenství je vhodným zákrokem salpingektomie nebo parciální resekce tuby. Komplikace chirurgické konzervativní léčby ektopické gravidity je perzistence ektopického trofoblastu anebo perzistující ektopická gravidita (26).

Perzistující ektopická gravidita se zvýšeně vyskytuje po nedostatečné evakuaci tkáně trofoblastu. Po laparotomii se objevuje asi v pěti procentech případů, zatímco po lineární salpingostomii zhruba ve dvaceti procentech případů. Konečná volba léčebného postupu závisí na stavu pacientky a symptomatologii. Lze použít jak salpingostomii i salpingektomii (3).

Léčbu extratubární gravidity můžeme rozdělit podle místa implantace na léčbu abdominálního, ovariálního a cervikálního těhotenství. Abdominální těhotenství představuje asi jedno procento všech ektopických gravidit, ale je spojeno s mnohem vyšší mateřskou mortalitou. Velmi důležitá je tedy časná diagnóza. Tento stav může být úspěšně léčen laparoskopicky, pokud místo implantace nezahrnuje bohatě cévně zásobenou oblast. Laparoskopická léčba může být doplněna léčbou metotrexátem. Pokročilé abdominální těhotenství s viabilním zárodkem je řešeno laparotomicky (26). Ovariální těhotenství reprezentuje asi jedno procento všech ektopických gravidit. Diagnóza i léčba může být zvládnuta pomocí laparoskopie. Výjmutí ektopické gestace klínovitou resekcí nebo odstraněním celého vaječníku (26). Cervikální gravidita je definována jako implantace plodového vejce distálně od vnitřního cervikálního ústí. Predisponujícími faktory jsou lokální cervikální patologie, předchozí dilatace a kyretáž, Ashermanův syndrom, předchozí císařský řez a předcházející in vitro fertilizace (10). Díky dnešní časně detekci můžeme tento stav zvládnout konzervativní terapií zachovávající fertilitu. Tato terapie zahrnuje kyretáž následovanou balónkovou tamponá-

dou nebo cervikální cerkláží, arteriální embolizací a bilaterální ligací hypogastrických tepen (26).

2.7 Prevence ektopické gravidity

Ektopická gravidita musí být diagnostikována co nejdříve, jak jen je to možné. Je rozhodující, aby lékař při příjmu pacientky, vzal vůbec tuto možnost do úvahy. Pokud je pacientka v reprodukčním věku, má bolesti v podbřišku, nevolnost, vaginální krvácení a v anamnéze výše uvedené rizikové faktory jako chirurgický výkon na vejcovodech, zánětlivé postižení tub, endometriózu, provedenou sterilizaci, předchozí mimoděložní těhotenství, intrauterinní expozici diethylstilbestrolu, nitroděložní tělísko (5), potom je přínosné provést ultrasonografii abdominální i vaginální a provést příslušná hormonální vyšetření a myslet na tuto diagnózu. Díky včasné diagnóze se zvyšuje proporce pacientek, které lze léčit medikamentózně a vyhnout se tak radikálním zákrokům a třeba i následné ztrátě fertility, snížení mateřské mortality a morbidit (3). Primární prevence mimoděložního těhotenství se odvíjí právě od již zmíněných rizikových faktorů. Mírný vzestup rizika přináší časný začátek sexuálního života a promiskuita (5). Důležitá je tedy hlavně osvěta ve školách, gynekologických ambulancích, zavádění výchovných programů pro mládež (29).

Riziko mírně zvyšuje i kouření cigaret (5). Hrozící mimoděložní těhotenství je tedy dalším důvodem pro rodičku, proč přestat kouřit. Nejenom, že by mohla ohrozit zdraví dítěte tím, že kouří v těhotenství, ale také primárně o své dítě může přijít a ohrožuje tak i svůj život.

Vztah mezi sexuálně přenosnými nemocemi (STD) a výskytem mimoděložního těhotenství je již dlouho předpokládán. Závažný průkaz přinesla studie Coste et al. z roku 1994. 624 žen s mimoděložním těhotenstvím diagnostikovaných v období od října 1988 do prosince 1991 a 1624 kontrolních pacientek,

kteřé porodily v t mz  období  iv  děti. Bylo zjiřt no několik indikátorů pohlavn  přenospn ch nemocí jako siln  a rizikov  faktory pro ektopickou graviditu. Patří sem předchozí l čen  pohlavn  přenospn  onemocnění bez anamnézy salpingitidy, anamnéza pravděpodobného pánevního zánětlivého onemocnění (PID) a hlavn  anamnéza potvrzeného pánevního zánětu, předchozí pohlavn  přenospn  onemocnění sexuálního partnera a séropozitivita Ch.trachomatis. Epidemiologick  a biologick  důkazy ukazují, že pohlavn  přenospn  onemocnění jsou hlavn  příčinou ektopických těhotenství. U inn m způsobem sni en  počtu mimoděložních těhotenství by byla prevence pohlavn  přenospn ch onemocnění výchovnými programy zam řen mi na mlad  ženy s poukázáním na komplikace STD a podpora u iv n  ochranných pomůcek při sexuálním styku (29).

C sařsk  řez je nej ast jř  porodnick  operace se stoupající incidencí ve v třin  zem  světa. Se stoupající incidencí císařských sekcí stoupá i výskyt mimoděložních těhotenství (10). Proto pokud to stav rodičky a plodu nevyžaduje, d vejme přednost porod m p rozenou cestou a myslme na p r padn  dalř  těhotenství v budoucnu.

Riziko mimoděložního i intrauterinního těhotenství snižuje antikoncepce, ale naopak nitrod lo n  tělísko toto riziko zvyřuje (6). Riziko pro uživatelky tělíska je 6, 4 n sobn . Je známo že nitrod lo n  tělísko brání vzniku intrauterinn  gravidity, ale v p r pad  selhání je pravděpodobnost ektopick  gravidity v řř  (5).

Infertilita zvyřuje riziko mimoděložního těhotenství se středn  závažností. Zv řen  riziko ektopick  gravidity u infertilních žen souvisí s hlavn  příčinou neplodnosti – tubárním faktorem (5). Tub rn m faktorem rozumíme patologick  změny zabraňující normálnímu p rchodu oplozeného v j čka vejcovodem. Hlavn  jsou to stavy po zánětech vejcovodu, nebo po zánětech probíhajících v jeho okolí (2). Aktivity, kter  s diagnostikou a léčbou infertility souvisí, pak dále riziko mimoděložního těhotenství zvyřuj . Proto je dobr  u pacientky, kter  p r -

chází s typickými příznaky a má v anamnéze provedenou IVF, nic neopominout a na mimoděložní graviditu pomýšlet.

3. Závěr a souhrn

3.1 Závěr :

Na mimoděložní těhotenství myslíme u sexuálně aktivní ženy v reprodukčním věku, která přichází s bolestí v podbřišku, krvácením, ale i s jinými příznaky, které mohou připomínat známky těhotenství nebo s příznaky náhlé příhody břišní. Pokud objevíme v anamnéze navíc některý z rizikových faktorů, naše podezření by mělo zesílit. Diagnózu usnadní právě znalost rizikových faktorů, správné posouzení klinického nálezu a dalších vyšetření jako stanovení hladiny β - hCG, vaginální a abdominální sonografie a také laparoskopie. Klinický nález a příznaky mohou být velmi variabilní a mohou být často velmi zavádějící. Pouze včasná diagnóza umožňuje použít postupy léčby zachovávající fertilitu a zabránit fatálním následkům.

3.2 Souhrn :

Mimoděložní těhotenství představuje stav, kdy dojde k implantaci plodového vejce mimo děložní dutinu. Největší podíl všech ektopických gravidit představuje těhotenství tubární. Nejvíce dochází k nidaci v ampule vejcovodu. Incidence mimoděložního těhotenství v důsledku rozvoje metod asistované reprodukce, zvyšujícímu se počtu prováděných císařských řezů, implantace nitroděložních tělísek, pozdějšímu plánování těhotenství, časnější diagnostice i životního stylu stoupá. Současná literatura uvádí výskyt 1 : 80 – 150 gravidit. Je nejčastější příčinou materské mortality v prvním trimestru. V etiologii mimoděložního těhotenství se uplatňují mnohé rizikové faktory. Anamnéza pánevních zánětů, předchozí infekce *Chlamydia trachomatis*, předchozí chirurgické zákroky na vejcovodu a v malé pánvi, vrozené vady vejcovodu, užívání nitroděložního tělíska, divertikly vejcovodů, poruchy motility tuby, progestinová kontracepce, expozice diethylstilbestrolu, předchozí anamnéza neplodnosti. Také vliv životního stylu a kouření. Nejčastějšími klinickými příznaky jsou vaginální krvácení a bolesti v podbříšku, nauzea a zvracení, sekundární amenorhea, zduřelá a citlivá prsa, celková nevolnost, nucení na stolicí, synkopy. Na začátku je nutné provést těhotenský test. Stanovujeme hladinu beta – hCG a provádíme vaginální a abdominální sonografii. Měření sérového progesteronu může být použito jako přídatné vyšetření ke zjištění viability těhotenství. Ojedinelé typy GEU (gravidita abdominální, intersticiální, heterotopická) mohou být příčinou diagnostických potíží. Můžeme použít i další vyšetření – CT, MR. V diferenciální diagnostice je nutné odlišit hrozící potrat, proběhlý spontánní abort, kombinaci intra- a extrauterinní gravidity, krvácení z korpus luteum, gynekologický pánevní zánět, akutní appendicitis, akutní salpingitis, prasklou folikulární nebo luteální cystu, peritonitis, pyelonephritis, akutní cystitis a jiné stavy, kde symptomatologie může být velmi matoucí. Léčba mimoděložního těhotenství zahrnuje jednak vyčkávací postup s častými kontrolami pacientky, dále léčbu medikamentózní metotrexátem. Metotrexát zachovává fertilitu. Další je léčba chirurgická s užitím laparoskopie. Tento postup nám přináší

mnoho výhod. Můžeme provést diagnostiku a následnou terapii v jedné době. Ektopická gravidita musí být diagnostikována co nejdříve, jak jen je to možné. Je rozhodující vzít tuto možnost při příjmu pacientky do úvahy.

3.2 Summary :

The ectopic pregnancy presents a condition, when the embryo is implanted outside the uterine cavity. The most portion of all ectopic pregnancies is represented by tubal pregnancy. Most often the nidation is located in the ampulla of the fallopian tube. The incidence of ectopic pregnancy has been risen, because methods of the assisted reproduction are evolved, the caesarian sections are made in increased rate, implantation of intrauterine device, later planning of pregnancy, more frequent diagnostic and live style. Current literature shows the occurrence of ectopic pregnancy 1 : 80 – 150 pregnancies. It is the most often cause of mortality in the first trimester of gravidity. There are plenty of risk factors in etiology of ectopic pregnancy. The history of pelvic inflammatory disease, previous infection of Chlamydia trachomatis, previous surgical intervention on fallopian tube or surgical intervention in pelvis, congenital defects of tube, use the intrauterine device, tubal diverticulum, disorders of tubal motion, progestine contraception, exposition of diethylstilbestrol, previous history of infertility. The influence of life style and smoking also. The most often clinical signs are vaginal bleeding and abdominal pains, nausea a vomiting, secondary amenorrhoea, bulgy and sensible breast, total discomfort, anal pressure, syncope. At the beginning it is necessary to make test of gravidity. We determine a level of beta – hCG and practice vaginal and abdominal ultra – sound. The measurement of the serum luteal hormone can be used as adjunct investigation for detection viability of pregnancy. Solitary types of ectopic pregnancy (abdominal pregnancy, interstitial pregnancy, heterotopic pregnancy) can be the cause of diagnostic problems. We can use another survey – computer tomography and magnetic resonance. It is necessary to differentiate threatened abortion, passed spontaneous abortion, combination of extra – and intrauterine gravidity, bleeding of corpus luteum, gynaecological pelvic disease, acute appendicitis, acute salpingitis, burst follicular and luteal cyst, peritonitis, pyelonephritis, acute cystitis and another conditions in differential dia-

gnostic, where the symptomatology can be very confusing. The treatment of ectopic pregnancy includes partly holding procedure with common follow – up examinations of patient, further medicamentous treatment with methotrexate. Methotrexate observances fertility. Next the surgical treatment with using laparoscopy. This procedure brings us many advantages. We can make diagnostic and subsequent therapy in one duration. Ectopic pregnancy must be diagnosed as soon as possible. It is deciding to take this possibility into the account at the admission of patient.

3.3 Seznam použité literatury :

1. PISARSKA, M. D., CARSON, S. A. Incidence and Risk Factors for Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol. 42, no. 1, p. 2 – 8.
2. Zwinger, A. et al. *Porodnictví*. 1. vyd. Praha : Galén, 2004, 532 s. ISBN 80-7262-257-9.
3. LINK, F. W., STOVALL, T. G., Update on the Diagnosis Management of Ectopic Pregnancy. *Advances in Obstetrics and Gynecology*, 1994, vol. 1, p. 55 – 83.
4. CITTERBART, K. et al. *Gynekologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2001. 277 s. ISBN 80-7262-094-0.
5. KLIKAR, J. Kdy myslet na mimoděložní těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2000, roč. 9, č. 2, s. 375-381.
6. LOZEAU, A. M., POTTER, B. Diagnostika a Léčba mimoděložního těhotenství. *Gynekologie po promoci*, 2006, roč. 7, s. 6-10.
7. KADAR, N. *Diagnosis and Traetment of Extrauterine Pregnancies*. 1. vyd. New York : Raven Press, 1990. 242 s. ISBN 0-88167-672-1.
8. GARETT, A. M., VUKOV F. L. [online]. 28.02.1996 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8932491>
9. TULANDI, T., SALEH A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and gynekology*, 1999, vol. 42, p. 31 -38.
10. KUČERA, E., KŘEPELKA, P., KROFTA, L., FEYEREISL, J. Ektopická gravidita v jizvě po císařském řezu. *Česká gynekologie*, 2007, roč. 72, s. 207-213.
11. DRIÁK, D., POHL, K., PÍCHA, P. Intraamniální aplikace prostaglandinu F2alfa per laparoscopiam – elegantní řešení ektopické intersticiální gravidity po IVF a ET. *Gynekolog*, 2001, roč. 5, s.210.
12. MAŠKOVÁ, H. Ektopická intersticiální gravidita – kazuistiky. *Gynekolog*, 2001, roč. 5, s. 218.
13. KUČERA, E. Diagnostika a léčba mimoděložního těhotenství. *Gynekologie po promoci*, 2006, roč. 6, s.11-13.

14. KŘEPELKA, P. Patologie časně gravidity – klinické a diferenciálně diagnostické aspekty. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004, roč. 13, s. 888-890.
15. GRACZYKOWSKI, J., SEIFER D. Diagnosis of Acute and Persistent Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol. 42, no 1, p. 9-22.
16. KAHÁNEK, J., KŘIVAN, R., RABIH, D. Koincidence intra a extrauterinní gravidity z časově rozdílných ovulací po IVF. *Gynekolog*, 1999, roč. 1, s. 21.
17. MYDLA, P., HAVLAS, R. Zvýšená incidence gravidity při IVF a PID. *Gynekolog*, 2006, roč. 15, č. 2, s. 72 – 76.
18. TÛTÛNCÛ, L., MÛNGEN, E., MUHCU, M., SANCAKTAR, M., YUSUF, Z. Does Previos Cesarean Delivery Increase the Risk of Ectopic pregnancy? *Perinatal Journal*, 2005, vol. 13, no. 2, p. 105-109.
19. DVOŘÁK, P. Řešení případu cervikální gravidity. *Gynekolog*, 1999, roč. 8, s. 185.
20. DRIÁK, D. Graviditas extrauterina. *Gynekolog*, 2003, roč. 12, č. 6, s. 210-212.
21. DAVID, E., SOPER, M. D. Pelvic inflammatory disease. *Advances in Obstetrics and Gynecology*, 1994, vol. 1, s. 85-101.
22. KUČERA, E. Farmakologická terapie ektopické gravidity a farmakologická interrupce. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004, roč. 13, č. 2, s. 271-274.
23. BUSTER, J. E., PISARSKA, M. D. Medical management of ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1999, vol. 42, no. 1, p. 23-30.
24. STOVALL, T. G. Medical management should by routinely used as primary therapy for ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1995, vol. 38, no. 2, p. 342-352.
25. STOVALL, T. G. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*[online]. 1993, vol. 168, no. 6[cit.2008-12-22]. Dostupné z: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=4864052>.
26. TULANDI, T., SALEH, A. Surgical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol. 42, no. 1, p. 31-38.
27. BARNHART, K. T. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing single dose and multidose regimens. *Obstetrics and Gynecology*, 2003, vol. 101, p. 778-784.

28. KUČERA, E. Chirurgická terapie ektopické gravidity. Moderní gynekologie a porodnictví, 2004, vol. 13, č. 4, s. 896-897.
29. PILKA, L., MALÝ, Z. Chlamýdiová infekce a gynekologické záněty. Gynekolog, 1999, č. 5, s. 203.

3.4 Příloha :

Tab.1

GEU v USA a ČR (počet GEU na 1000 hlášených gravidit)(5).

rok	USA	ČR
1970	4,5	-
1975	9,8	1,0
1980	14,5	2,2
1985	19,2	3,5
1990	-	7,4
1992	19,7	-
1995	-	9,2
1997	-	10,5

Pozn.: Údaje pro ČR byly vypočítány na základě statistických dat dostupných ve zdrojích ÚZIS.

Tab.2
Rizikové faktory GEU(5)

Rizikový faktor (%)*	Počet studií	Odds ratio
Anamnéza tubární chirurgie	3	21,0
Anamnéza mimoděložního těhotenství	10	8,3
Intrauterinní vliv diethylstilbestrolu	5	5,6
Anamnéza genitálních infekcí	24	2,4-3,7
Neplodnost	9	2-2,5
Kuřáctví	6	2,3
Anamnéza nitroděložního tělíska	16	1,6

*Vyšší odds ratio znamená silnější rizikový faktor.(4,5)

Tab. 3
Rizikové faktory GEU(5)

Riziko	Odds ratio
<i>vysoké riziko</i>	
tubární chirurgie	21,0
sterilizace	9,3
předchozí GEU	8,3
intrauterinní DES	5,6
IUD	4,2 - 45
zjištěná tubární patologie	3,8 – 21
<i>střední riziko</i>	
infertilita	2,5 – 21
promiskuita	2,1
<i>mírné riziko</i>	
pánevná/břišní chirurgie v anamnéze	0,93 – 3,8
kouření cigaret	2,3 – 2,5
poševní výplachy(irrigace)	1,1 – 3,1
začátek sexuálního života před 18.rokem	1,6

Tab. 4
Symptomatologie GEU

Příznak	Procento výskytu
amenorea	75 - 95
krvácení z rodidel	50 - 80
nevolnost, slabost	20 - 35
nucení na stolicí	5 - 15
nejisté známky gravidity	10 - 25
odchod části deciduy	5 - 10

Tab. 5
Méně časté příznaky GEU

Příznak	Procento výskytu
citlivost adnex	75 - 90
citlivost břicha	80 - 90
rezistence v adnexální krajině	50
mírné zvětšení dělohy	20 - 30
zvýšení teploty	5 - 10

