



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Zuzana Tichá

**Ektopická gravidita – příčiny, moderní
diagnostický a léčebný přístup**
*Ectopic pregnancy – etiology, modern diagnostic
and therapeutic approach*

Diplomová práce

Praha, červen 2010

Autor práce: Zuzana Tichá

Studijní program: Všeobecné lékařství

Studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Jan Drahoňovský**

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

Datum a rok obhajoby: 24. 6. 2010

Prohlášení

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

V Praze dne 18. 6. 2010

Zuzana Tichá

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu práce MUDr. Janu Drahoňovskému za jeho pomoc a cenné rady při řešení této práce. Také bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za jejich velkou podporu během celého mého studia.

Obsah

OBSAH.....	4
ÚVOD	6
1. DEFINICE.....	7
2. VÝSKYT A EPIDEMIOLOGIE.....	7
3. ETIOPATOGENEZE.....	8
4. RIZIKOVÉ FAKTORY.....	9
4.1. INFEKCE	11
4.1.1. <i>Chlamydiové infekce</i>	11
4.1.2. <i>Kapavka</i>	12
4.2. PŘEDCHOZÍ EKTOPIKÁ GRAVIDITA	13
4.3. ENDOMETRIÓZA.....	13
4.4. OPERACE NA VEJCOVODECH.....	15
4.5. KONGENITÁLNÍ ANOMÁLIE VEJCOVODŮ	15
4.6. INFERTILITA A METODY ASISTOVANÉ REPRODUKCE	15
4.7. NITRODĚLOŽNÍ TĚLÍSKO IN SITU	18
4.8. KOUŘENÍ	18
4.9. VĚK	18
5. STANOVENÍ DIAGNÓZY	19
5.1. ANAMNÉZA	19
5.1.1. <i>Symptomatologie</i>	19
5.2. KLINICKÉ VYŠETŘENÍ.....	20
5.3. ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ.....	21
5.4. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ.....	23
5.4.1. <i>Měření hladin beta hCG</i>	23
5.4.2. <i>Měření hladiny progesteronu</i>	24
5.4.3. <i>Ostatní sérové markery</i>	24
5.5. LAPAROSKOPIE	25
6. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA	25
7. KOMPLIKACE SPOJENÉ S EKTOPIKOU GRAVIDITOU.....	26
8. TERAPIE A MANAGEMENT TUBÁRNÍ GRAVIDITY.....	27
8.1. VYČKÁVACÍ POSTUP	27
8.2. CHIRURGICKÁ TERAPIE	28
8.2.1. <i>Laparotomie</i>	28
8.2.2. <i>Laparoskopie</i>	29
8.3. MEDIKAMENTÓZNÍ TERAPIE	30
8.3.1. <i>Metotrexát</i>	30
8.3.2. <i>Jiné možnosti medikamentózní terapie</i>	33
8.4. REPRODUKCE PO TERAPII EKTOPIKÉ GRAVIDITY.....	34
9. VZÁCNĚJŠÍ LOKALIZACE EKTOPIKÉ GRAVIDITY	34
9.1. ABDOMINÁLNÍ GRAVIDITA	34
9.2. CERVIKÁLNÍ GRAVIDITA.....	35
9.3. INTERSTICIÁLNÍ GRAVIDITA	37
9.4. OVARIÁLNÍ GRAVIDITA	37
9.5. TĚHOTENSTVÍ V JIZVĚ PO CÍSAŘSKÉM ŘEZU	38
10. PREVENCE.....	39

DISKUZE.....	41
ZÁVĚR	44
SOUHRN.....	46
SUMMARY	47
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	47

Úvod

Téma své diplomové práce Ektopická gravidita – příčiny, moderní diagnostický a léčebný přístup jsem si vybrala, protože stále představuje velmi aktuální medicínský problém.

Ektopická gravidita byla poprvé popsána arabským lékařem Albucasisem v 11. století. Ve svých zápiscích popisuje fetální kosti, které vyčnívaly ze zhnisané umbilikální píštěle (VIVEK, 2009).

V současné době většinou dokážeme odhalit ektopickou graviditu v jejích nejčasnějších stádiích a okamžitě začít s terapií, přesto lze stále nalézt i ojedinělé kazuistiky donošené ektopické gravidity (VIVEK, 2009; MAYMON, 2004; SMAŽINKA, 2006; WEINBERGER, 2006). A ačkoli jsou v současnosti k dispozici moderní diagnostické a terapeutické metody, neustále se zdokonalují přístroje a laboratorní diagnostika, představuje tato diagnóza vážné ohrožení života vzhledem k možné ruptuře a vzniku hemoperitonea při pozdně nebo mylně stanovené diagnóze.

Ve své práci se budu snažit podat co nejkomplexnější pohled na tuto problematiku. Více pozornosti bude věnováno nejvýznamnějším rizikovým faktorům, protože jejich znalost může do jisté míry napomoci v prevenci ektopické gravidity. Dalším více rozvedeným tématem bude medikamentózní léčba, protože v současné době představuje převažující trend ve vyspělých státech. V neposlední řadě bych také ráda podrobněji zmínila raritní typy ektopické gravidity, se kterými se sice nemusíme setkat za celou dobu kariéry, ale vzhledem k tomu, že u některých typů incidence narůstá, jejich znalost může znamenat i záchranu života.

1. Definice

Ektopická gravidita (mimoděložní těhotenství, *graviditas extrauterina*, GEU) je stav, kdy dochází k implantaci rýhujícího se oplozeného vajíčka kamkoli mimo sliznici děložní dutiny.

Nejčastěji se vejce usazuje ve vejcovodu (*graviditas tubaria*) - v 97% - z toho v 55% v ampule tuby, v 25% v istmu a v 17% se jedná o lokalizaci fimbriální. Na vaječníku (*graviditas ovarica*) se usazuje v 0,5%, na jiných orgánech břišní dutiny (*graviditas abdominalis*) niduje v 0,3 % (CITTERBART, 2001).

Do skupiny ektopických gravidit bývá zařazována také gravidita cervikální, istmická a gravidita lokalizovaná v děložním rohu. Ve všech případech se sice vejce implantuje v děloze, ale průběh a následky mohou být stejně závažné nebo i horší než u pravé extrauterinní gravidity (CITTERBART, 2001; ZWINGER, 2004).

Tubeabdominální gravidita vzniká tak, že při pokročilejším tubárním těhotenství bývá plod vypuzen z vejcovodu, ale placenta zůstává buď ve vejcovodu, nebo se může zachytit na zadní děložní stěně a plod bývá uložen v Douglasově prostoru (CITTERBART, 2001).

Další zvláštní skupinu tvoří gravidita heterotopická. Heterotopická gravidita je definována jako současný výskyt intrauterinní a ektopické gravidity. Objevuje se především v souvislosti s rozvojem metod asistované reprodukce (VAVRUŠOVÁ, 2007).

2. Výskyt a epidemiologie

Frekvence výskytu ektopické gravidity se uvádí 1: 100-200 porodů (MAŠKOVÁ, 2001). Udává se, že v současné době incidence narůstá. Příčinou tohoto nárůstu může být několik faktorů (SMAŽINKA, 2006):

- Vzestup výskytu pánevní zánětlivé nemoci (PID) v souvislosti s nárůstem sexuálně přenosných onemocnění (STD), především chlamydiové infekce.

- Zlepšení diagnostiky, která umožňuje odhalit dříve nediagnostikované ektopické gravidity, u kterých by došlo k regresi.
- Stoupající trend laparoskopických operací v malé pánvi.
- Nárůst využití metod asistované reprodukce.
- Nárůst incidence endometriózy, která je často nalézána v souvislosti s ektopickou graviditou.

Ektopická gravidita podle českých zdrojů nejčastěji postihuje mladé ženy mezi 20. – 30. rokem věku, ale může se vyskytnout během celého fertilního období ženy (ZWINGER, 2004). V zahraničních zdrojích můžeme nalézt, že nejčastěji se ektopická gravidita objevuje ve věku pozdějším, mezi 35 – 44 lety (SEPILIAN, 2010).

Mortalita se od 70. let 20. století snížila díky rozvoji nových diagnostických metod ze 4 promile na 0,5 promile (WEINBERGER, 2006).

3. Etiopatogeneze

Šestý den po oplození se rýhující se vejce nachází ve stadiu blastocysty. V tomto stadiu nabývá své nidační schopnosti a fyziologicky se usazuje do nejvhodnějšího místa – děložní dutiny.

Vejce je ovšem schopno implantace kdekoli ve vnitřním genitálu nebo na serózách dutiny břišní. Příčin této patologické nidace může být několik.

Nejčastější příčinou vzniku ektopické nidace je tubární faktor. Tubární faktor zahrnuje patologické změny, které omezují nebo zabraňují normálnímu průchodu oplozeného vajíčka vejcovodem. Následkem zánětlivých i nezánnětlivých změn dochází k zúžení vejcovodu a oblenění jeho průchodnosti.

Jako další možnou příčinou ektopické gravidity bývá uváděn ovariální faktor. Uplatňuje se při fertilizaci vajíčka ve folikulu, při opožděné nebo indukované ovulaci.

Transport vejce také významně ovlivňují faktory hormonální. Konkrétně změny koncentrace progesteronu, estrogenů a prostaglandinů.

Vývoj ektopické gravidity závisí na místě nidace a vitalitě trofoblastu. Trofoblast působí proteolyticky a vyvolává typickou těhotenskou reakci – dilataci cév a překrvení, rozvolnění pojiva a svaloviny. Jiné místo než endometrium děložní dutiny není schopné čelit invazi trofoblastu. Deciduální reakce je v místě ektopické nidace minimální nebo žádná. Trofoblast proniká do cév a dochází ke vzniku místních hematomů, které mohou vést ke krvácení nebo ruptuře tuby.

Pokud nastane krvácení do obalu vejce, dojde k jeho odlučování a obalení krevními sraženinami – tubární mola. Tato mola může být buď vstřebána anebo kontrakcí vejcovodu vypuzena do břišní dutiny – abortus tubarius. Krvácení v tomto případě může být pozvolné, kdy se sraženiny hromadí v Douglasově prostoru, ale může být i masivní a imitovat rupturu vejcovodu.

Pokud dojde k ruptuře stěny vejcovodu, jedná se vždy o urgentní stav spojený s masivním intraabdominálním krvácením. Stav je komplikován tím, že krev je nesrážlivá, protože dochází ke konzumpci fibrinogenu po kontaktu s peritoneem.

Při ektopické graviditě pozorujeme u ženy obdobné neurohumorální změny jako při těhotenství intrauterinním. Nacházíme zvětšenou a prosáklou dělohu. Na děložní sliznici pozorujeme deciduální změny (*decidua reflexa*). Když plodové vejce odumře, děložní sliznice se odlučuje a dochází ke krvácení – pseudomenstruaci. Také prsní žláza reaguje, a to sekrecí kolostra, zduřením a napětím v prsech.

Téměř všechny ektopické gravidity končí už v I. trimestru. Uvádí se, že asi v 50 % případů je po zástavě vývoje produkt koncepce postupně resorbován (ZWINGER, 2004).

4. Rizikové faktory

Na vzniku ektopické gravidity se může podílet mnoho rizikových faktorů. Teoreticky cokoli, co zabrání migraci rýhujícího se vajíčka do

děložní dutiny se může stát predispozicí vzniku ektopické gravidity (SEPILIAN, 2010).

Rizikové faktory můžeme rozdělit z různých hledisek. Jedním z možných dělení je dělení podle výše rizika vzniku ektopické gravidity (SMAŽINKA, 2006):

- Vysoké riziko vzniku ektopické gravidity. Do této skupiny řadíme tubární patologie nejrůznější etiologie např. endometriózu vejcovodu, pánevní zánětlivou nemoc (hluboký pánevní zánět, PID), sexuálně přenosné choroby, tubární chirurgii, sterilizaci, předchozí ektopickou graviditu.
- Střední riziko vzniku ektopické gravidity. Tato skupina je spojena především s léčbou infertility – indukcí ovulace a metodami asistované reprodukce.
- Nízké riziko vzniku ektopické gravidity. Poslední skupina zahrnuje např. kouření, zahájení pohlavního života před 18. rokem věku nebo pánevní břišní chirurgii.

Dalším možným způsobem dělení je rozdělení na (KROTZ, 2009):

- Tubární a děložní faktory zahrnující např. patologii tuby, sterilizaci, předchozí chirurgické výkony na vejcovodu, předchozí ektopickou graviditu nebo intrauterinní expozici diethylstilbestrolu.
- Behaviorální faktory např. kouření, více sexuálních partnerů, sexuálně přenosné infekce a jiné.
- Klinické faktory jako jsou např. věk, perorální kontracepce, infertilita, zavedené nitroděložní tělísko či první těhotenství.

V následujícím textu bude podrobněji prezentováno několik nejvýznamnějších rizikových faktorů.

4.1. Infekce

Jako nejčastější rizikové faktory bývají uváděny stavy po prodělané infekci, které vedou především k poškození sliznice vejcovodu. Toto poškození může mít následně vliv i na motilitu vejcovodu a transport vejce do děložní dutiny (LEHNER, 2000).

4.1.1. Chlamydiové infekce

Velký význam mají sexuálně přenosná onemocnění, v současnosti hlavně chlamydiové infekce. Odhaduje se, že představují kolem 50% všech bakteriálních sexuálně přenosných nákaz (MAŠATA, 2004). Jsou jedním z nejzávažnějších globálních zdravotnických problémů. V současné době jsou častější než gonokokové nákazy (MAŠATA, 2004). Podle WHO je každoročně z 500 nových případů sexuálně přenosných onemocnění asi 90 milionů těchto infekcí připisováno *Chlamydia trachomatis* (BARTONÍČKOVÁ, 2008).

Za urogenitální onemocnění jsou především odpovědné bakterie *Chlamydia trachomatis* sérotypu D-K. Chlamydie jsou intracelulární parazité. Svou strukturou se nejvíce podobají gramnegativním bakteriím.

Primární infekce probíhá v jednovrstevném cylindrickém epitelu cervixu a parauretrálních žláz, odkud se může dále šířit na endometrium, vejcovody, parametria a do břišní dutiny, kde může vést ke vzniku adhezí.

Klinický obraz chlamydiové infekce je rozmanitý. Onemocnění může probíhat zcela asymptoticky či jen s minimálně vyjádřenými příznaky. Také se může manifestovat přítomností hojného výtoku, tupou bolestí za sponou a v kříži. Při akutním zánětu se objevuje zvýšená teplota. Při chronickém onemocnění si pacientky mohou stěžovat na menstruační obtíže, dyspareunii a bolesti v podbřišku. *Chlamydia trachomatis* se také významně spolupodílí na vzniku pánevní zánětlivé nemoci (PID), která také patří mezi rizikové faktory vzniku ektopické gravidity.

Při vyšetření v zrcadlech vytéká z hrdla purulentní nebo mukopurulentní fluor. Hrdlo je edematózní, zarudlé, kontaktně krvácející a

bolestivé. Pokud zánět přestoupí na parametria, jsou bolestivé pohyby dělohou.

Diagnostika se opírá o průkaz chlamydiových antigenů (ELISA), metody přímé imunofluorescence a nověji o metody PCR (polymerase chain reaction) a LCR (ligase chain reaction).

Terapie akutního onemocnění by měla být dostatečně agresivní a dlouhá (optimálně 14 dnů) vzhledem k biologickému cyklu reprodukce chlamydií. Jako léky první volby jsou užívány Azithromycin nebo Doxycyklin.

V současné době neexistuje v České republice žádný screeningový program a chlamydiové infekce nepodléhají povinnému hlášení.

4.1.2. Kapavka

Kapavka je další významnou sexuálně přenosnou chorobou, která se může podílet na rozvoji salpingitidy případně hlubokého pánevního zánětu. Následné poškození vejcovodu nebo vznik adhezí se může stát predispozicí ke vzniku ektopické gravidity.

Onemocnění je způsobeno gramnegativním diplokokem *Neisseria gonorrhoeae*. Podobně jako u chlamydiové infekce je nejvyšší prevalence u mladých, sexuálně aktivních lidí a klesá po 25. roce věku (MAŠATA, 2004).

Po primární infekci cervixu může ascendentní cestou infikovat horní genitál a nakonec způsobit hluboký pánevní zánět se všemi negativními důsledky.

U žen je průběh onemocnění mírnější a často asymptomatický. Jedním z nejdůležitějších příznaků je výtok, klasicky hnisavý či hlenohnisavý z cervixu, uretry nebo anu. Pacientky si stěžují na příznaky uretritidy – dysurii a polakisurii. Při vyšetření nacházíme zarudlé, edematózní a kontaktně krvácející hrdlo děložní.

Přítomnost gonokoků můžeme prokázat mikroskopickým vyšetřením preparátu barveného podle Grama. Diagnóza musí být

potvrzena kultivací na speciálních půdách nebo mohou být alternativně použity amplifikační metody (PCR, LCR).

Terapii kapavky řídí venerolog. Léčba je povinná pro všechny infikované osoby. Nekomplikované případy se léčí jednorázovou aplikací antibiotik, která mají vysoký průnik do tkání a vysokou sérovou koncentraci. Lékem první volby jsou cefalosporiny (MAŠATA, 2004).

Kapavka patří mezi klasické sexuálně přenosné choroby a podléhá povinnému hlášení. Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (JUŘÍČKOVÁ, 2007) bylo v roce 2006 hlášeno v České republice 1082 případů kapavky.

Udává se, že prodělaná salpingitida (jakékoli etiologie) může navýšit riziko vzniku ektopické gravidity až čtyřikrát (SEPILIAN, 2010).

4.2. Předchozí ektopická gravidita

Předchozí ektopická gravidita v anamnéze představuje riziko do budoucnosti. S každou novou ektopickou graviditou se riziko vzniku další zvyšuje. Jedna ektopická gravidita v anamnéze zvyšuje riziko třikrát, ale dvě ektopické gravidity toto riziko zvyšují již osmkrát až pětadvacetkrát (KROTZ, 2009).

4.3. Endometrióza

Endometrióza představuje jeden z častých gynekologických problémů. Její incidence také stoupá podobně jako incidence ektopické gravidity. Často je nalézána právě v souvislosti s mimoděložním těhotenstvím. Jedná se o benigní onemocnění, které ovšem může vážně poškodit zdraví ženy. Endometrióza je definována přítomností funkčních endometriálních žláz a stromatu mimo jejich obvyklou lokalizaci v děložní dutině. Vyskytuje se v reprodukčním věku, nejčastěji mezi 30 – 40 lety věku (CITTERBART, 2001; SMAŽINKA, 2006).

Nejčastější lokalizací ektopického výskytu endometroidních ložisek jsou orgány malé pánve, tzn. vaječníky, vejcovody (*salpingitis isthmica nodosa*), děložní vazy, pánevní peritoneum a rektovaginální septum.

Vzácněji se vyskytují v laparotomických jizvách, herniích, na střevních kličkách, močovém měchýři a zevních rodidlech (CITTERBART, 2001).

Vznik endometriózy není ani v současné době přesně objasněn. Existuje mnoho teorií, které se snaží její etiologii vysvětlit. Je akceptována implantační teorie Sampsonova z 20. let 20. století, která předpokládá přítomnost retrográdní menstruace (reflux menstruační krve cestou vejcovodů) způsobující implantaci endometriálních buněk v malé pánvi. Meyerova metaplastická teorie vysvětlovala vznik endometriózy metaplazií celomového epitelu na endometriální žlázy a stroma na podkladě opakované iritace. Halbanova transportní teorie předpokládá přenos endometriálních buněk vaskulární a lymfatickou cestou, což může být vysvětlením intrakraniální endometriózy. Nejnovějšími teoriemi jsou teorie imunologická, která vidí příčinu v poruchách buněčné imunity a teorie polygenní (CITTERBART, 2001; HAVEL, 2000).

Endometriózní buňky obsahují receptory pro steroidní hormony. Růst ložisek endometriózy závisí na cyklické sekreci ovariálních steroidů, hlavně estradiolu. Endometrióza je progresivní onemocnění. Nejprve se vytvoří začínající světlé papulky, následuje vznik červených, hnědých a černých ložisek. Další progresí dochází k tvorbě adhezí, jizvení a k retrakci peritonea. Konečným stadiem může být obliterace malé pánve, tzv. „frozen pelvis“ (CITTERBART, 2001).

Klasický klinický obraz zahrnuje nejčastěji sekundární dysmenoreu, dyspareunii, pánevní bolest a neplodnost. Další symptomy závisí na lokalizaci (např. hemoptoe u plicní formy, hematurii u endometriózy lokalizované v močovém měchýři) (CITTERBART, 2001; PRENTICE, 2002).

Diagnostika se opírá o anamnézu (cykličnost obtíží, endometrióza u matky nebo sestry), palpační nález (bez nálezu nebo zvětšená a bolestivá děloha, retroverze dělohy, bolestivé zduření v zadní klenbě poševní, ovária s cystami), ultrazvukové vyšetření, zvýšené hladiny markeru CA-125, laparoskopii (vizualizace ložisek endometriózy a možnost odebrání bioptického vzorku), hysteroskopii a hysterosalpingografií. Konečnou

diagnózu můžeme určit pouze na základě biopsie (CITTERBART, 2001; HAVEL, 2000).

Terapie je buď medikamentózní, nebo chirurgická. Základním principem hormonální léčby je zastavení cyklické přeměny endometria inhibicí tvorby ovariálních estrogenů. Endometrium je tak převedeno do atrofického stadia. Odpověď na terapii závisí na lokalizaci a vaskularizaci lézí. Velice důležitá je zejména přítomnost či absence steroidních receptorů. Ovariální ložiska jsou většinou rezistentní na hormonální terapii (CITTERBART, 2001).

Medikamentózní terapie zahrnuje podávání progestinů, estrogen – gestagenní léčbu, léčbu Danazolem nebo podávání GnRH – analog (CITTERBART, 2001; PRENTICE, 2002).

Chirurgickou terapii můžeme rozdělit na konzervativní (excize a elektrokoagulace ložisek, laserová vaporizace, rozrušení adhezí) a radikální terapii, která se užívá u závažných stádií onemocnění (abdominální hysterektomie a bilaterální adnexektomie) (CITTERBART, 2001; PRENTICE, 2002).

4.4. Operace na vejcovodech

Předchozí operace na vejcovodech byla prokázána jako jeden z faktorů signifikantně zvyšující riziko. Nárůst závisí na stupni poškození a rozsahu anatomické alterace (SEPILIAN, 2010; KROTZ, 2009).

4.5. Kongenitální anomálie vejcovodů

Riziko představují abnormálně dlouhé hypoplastické vejcovody, kongenitální divertikly a částečná atrézie vejcovodu (ZWINGER, 2004).

4.6. Infertilita a metody asistované reprodukce

Infertilita také představuje riziko spojené s ektopickou graviditou. Nárůst relativního rizika je nejméně dvojnásobný, což je s větší pravděpodobností spojeno s nálezem tubární patologie nebo hlubokého pánevního zánětu u těchto pacientek (KROTZ, 2009).

Také indukce ovulace klomifencitrátem u subfertilních žen zvyšuje riziko vzniku mimoděložního těhotenství. Souvisí to s vyšší hladinou estrogenů po klomifencitrátu. Po léčbě klomifencitrátem se zvyšuje riziko vzniku heterotopické gravidity na 1/900 těhotenství (VAVRUŠOVÁ, 2007). Riziko ektopické gravidity představuje také léčba injekčně podávanými gonadotropiny (SEPILIAN, 2010).

Ektopická gravidita se vyskytovala po gametotransferu do vejcovodů (metoda GIFT) a po embryotransferu (ET) do děložní dutiny, pokud došlo k retrográdnímu průniku embrya do vejcovodu (CITTERBART, 2001). Současné studie nachází u všech pacientek, které podstoupily některou z metod asistované reprodukce, riziko 2,1%. Toto riziko se neliší od rizika běžné populace. Jediná metoda, u které bylo prokázáno, že zvyšuje riziko vzniku ektopické gravidity, byla metoda ZIFT (zygote intrafallopian transfer). U této metody se riziko zvýšilo na 3,6 % (KROTZ, 2009).

Specifický problém, spojený s metodami asistované reprodukce, představuje heterotopická gravidita. S rozvojem metod asistované reprodukce riziko vzniku heterotopické gravidity dramaticky vzrostlo, hlavně v souvislosti s in vitro fertilizací (IVF), embryotransferem (ET) více embryí a intrauterinní inseminací (IUI). Výskyt v rámci technik asistované reprodukce se pohybuje mezi 0,76-2,9% (VAVRUŠOVÁ, 2007). Incidence heterotopické gravidity se nejčastěji udává v rozmezí 1: 25000 až 1: 30000 intrauterinních těhotenství (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Existuje několik hypotéz, které vysvětlují, jak může dojít ke vzniku mimoděložního těhotenství po transferu embryí. Příčinou může být zavedení katétru do tuby, vliv gravitace, spontánní migrace embrya, množství kultivačního média nebo vysoká koncentrace estradiolu, která alteruje ciliární transport (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Vzhledem k tomu, že se dnes běžně transportují dvě embrya do děložní dutiny, může se jedno implantovat v děloze, zatímco druhé ve vejcovodu (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Diagnostika heterotopické gravidity zahrnuje klinické palpační vyšetření malé pánve, transvaginální ultrazvukové vyšetření a stanovení sérových hladin hCG (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Klinický obraz heterotopické gravidity při ruptuře vejcovodu zahrnuje akutně vzniklou prudkou bolest v podbřišku, pocit slabosti a mdloby. Můžeme nalézt známky peritoneálního dráždění, kardiopulmonální dekompenzace (pokles krevního tlaku a zrychlený nitkovitý pulz) a frenikový příznak. Rozvíjí se hemoragický šok. Při ultrazvukovém vyšetření je patrná přítomnost volné tekutiny v břiše a zároveň diagnostikujeme probíhající intrauterinní graviditu. Heterotopická gravidita se ovšem může projevit také krvácením z rodidel pod obrazem spontánního abortu (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit hyperstimulační syndrom, rupturu ovariální cysty s krvácením do dutiny břišní nebo torzi hyperstimulovaných adnex (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Terapii představuje diagnostická laparoskopie s provedením homolaterální salpingektomie. Sledujeme průběh nitroděložní gravidity.

Zahraniční literatura udává také možnost konzervativního – medikamentózního - řešení heterotopické gravidity. Laparoskopicky nebo transvaginálně se pod ultrazvukovou kontrolou aplikují do vejcovodu placentotoxické látky (prostaglandiny, KCl, hyperosmolární glukóza). Cílem je vyprovokovat tubární abort a zároveň zachovat intrauterinní graviditu. Tato metoda je vhodná jen pro velmi časná těhotenství. Dále je možné aspirovat ektopicky lokalizovanou graviditu transvaginálně pod kontrolou ultrazvuku. Pokud je tato metoda provedena přesně, je méně invazivní než laparoskopická intervence. Aplikace metotrexátu intramuskulárně je kontraindikována vzhledem k možnosti poškození a odumření plodu v děloze (VAVRUŠOVÁ, 2007).

Prognóza nitroděložního těhotenství je, vzhledem k rozvoji minimálně invazivních endoskopických metod, dobrá. Udává se, že až 76% plodů lokalizovaných v děloze v době operační intervence pro heterotopickou graviditu se rodí v termínu porodu (VAVRUŠOVÁ, 2007).

4.7. Nitroděložní tělísko *in situ*

Zavedené inertní intrauterinní tělísko s mědí nebo progesteronem bylo tradičně považováno za jeden z rizikových faktorů vzniku ektopické gravidity. Nicméně se ukazuje, že pouze nitroděložní tělísko s progesteronem může představovat určité zvýšené riziko u uživatelék, a to v porovnání se ženami, které neužívají žádnou formu antikoncepce. Moderní tělíška s mědí nezvyšují riziko ektopické gravidity. Přesto, pokud dojde k početí se zavedeným nitroděložním tělískem, je více pravděpodobné, že se bude jednat o ektopickou graviditu. Incidence ektopických těhotenství při užívání intrauterinního tělíška se pohybuje kolem 3 – 4% (SEPILIAN, 2010).

4.8. Kouření

Kouření cigaret se také ukazuje jako jeden z důležitých faktorů, které se mohou podílet na rozvoji ektopické gravidity. Vztah mezi kouřením a ektopickou graviditou je závislý na dávce tabáku (KROTZ, 2009). Mechanismů, kterými se kouření podílí na vzniku ektopické gravidity, je pravděpodobně více. Možným vysvětlením může být možnost ovlivnění imunitních mechanismů s predispozicí k hlubokému pánevnímu zánětu (SMAŽINKA, 2006), opoždění ovulace (SEPILIAN, 2010), negativní vliv na fertilizaci, transport embrya a implantaci (KROTZ, 2009). Dochází k alteraci motility vejcovodů a dělohy (SEPILIAN, 2010).

4.9. Věk

Udává se rostoucí riziko vzniku ektopické gravidity se stoupajícím věkem (KROTZ, 2009; LEHNER, 2000; SEPILIAN, 2010). Jedním z možných vysvětlení je postupná ztráta myoelektrické aktivity vejcovodu, která je normálně odpovědná za motilitu tuby (SEPILIAN, 2010). S rostoucím věkem také přibývá počet chirurgických výkonů na vejcovodech a také sekundárních poškození vejcovodů v důsledku infekčních procesů (LEHNER, 2000).

5. Stanovení diagnózy

Stanovení diagnózy ektopické gravidity se opírá o (SMAŽINKA, 2006; ZWINGER, 2004):

- Anamnézu
- Klinické vyšetření
- Ultrazvukové vyšetření
- Laboratorní vyšetření
- Laparoskopii

5.1. Anamnéza

Při odběru anamnézy hledáme přítomnost rizikových faktorů, které byly zmíněny výše (SMAŽINKA, 2006).

5.1.1. Symptomatologie

Klasická klinická triáda ektopické gravidity je vyjádřena jako bolest (objevuje se u 90-100%, u neporušené rostoucí ektopické gravidity je způsobena distenzí tuby, u tubárního abortu způsobuje kolikovitě bolesti peristaltika vejcovodu a posledním typem bolesti je prudká náhle vzniklá bolest při ruptuře tuby), amenorea (u 70-90% pacientek) a vaginální krvácení (u 50-90% pacientek). Bohužel, jen asi u 50 % pacientek je průběh takto typický. Ektopická gravidita se také může manifestovat symptomy typickými pro časnou graviditu. Těmito symptomy jsou nauzea, ranní zvracení, únava, pocit napětí v prsou, nejasné bolesti v podbříšku, silné křeče, případně bolesti vystřelující do ramen nebo do oblasti lopatky (tzv. frenikový příznak) nebo nově vzniklá dyspareunie (SEPILIAN, 2010; ZWINGER, 2004; SMAŽINKA, 2006).

Rozdílně se také prezentuje neporušená ektopická gravidita a porušená ektopická gravidita. U neporušené ektopické gravidity mohou být příznaky zcela minimální a nespecifické, což může oddálit stanovení konečné diagnózy.

Pokud dojde k uzuraci ektopické gravidity, bývá stanovení diagnózy snazší. Stav se manifestuje jako náhlá příhoda břišní. Dojde-li ke krvácení

do břišní dutiny, objevuje se náhle vzniklá prudká bolest, pocit slabosti a mdloby. Nacházíme známky peritoneálního dráždění, známky anémie a kardiopulmonální dekompenzace (pokles krevního tlaku, zrychlený nitkovitý nebo nehmatný pulz, dyspnoe). Rozvíjí se obraz typického hemoragického šoku (VAVRUŠOVÁ, 2007; ZWINGER, 2004; CITTERBART, 2001).

Bolest břicha nad postiženou adnexální krajinou není konstantním příznakem, spíše se později objevuje bolest v celé malé pánvi. V literatuře bývá popisován Oehleckerův příznak. Je to již zmiňovaný frenikový příznak, který objevuje nejčastěji v horizontální poloze. Dalšími popisovanými příznaky v souvislosti s ektopickou graviditou jsou příznak Herzfeldův (nucení na močení) a Myelanův (rektální tenezmy) (VAVRUŠOVÁ, 2007; ZWINGER, 2004; CITTERBART, 2001).

5.2. Klinické vyšetření

Při gynekologickém vyšetření nacházíme lividní zbarvení zevních rodidel a děložního hrdla.

Děloha je normální velikosti nebo jen mírně zvětšená a prosáklá. Krajina adnex může být bolestivá zejména při pohybu děložním hrdlem do stran tzv. Fraenkelův příznak. Někdy se podaří vyhmátnat obvykle bolestivý adnexální tumor. Bimanuální palpaci adnexálního tumoru musí být prováděna šetrně, protože by mohla být příčinou ruptury ektopické gravidity. Palpačně přítomny také mohou být pastózní, špatně ohraničené infiltráty. Douglasův prostor se snižuje při hemoperitoneu a bývá bolestivý. Můžeme nalézt pozitivní Solovjevův příznak (při vyšetření zadní poševní klenbou může vzniknout tlakem a třením krevních koagul charakteristický palpační fenomén podobný chrupotu tajícího sněhu).

Hlavně dříve se k ověření přítomnosti krve v Douglasově prostoru prováděla punkce tzv. kuldocentéza. Tlustší jehlou se proniklo přes stěnu zadní klenby poševní. Nález byl pozitivní, jestliže byla získána tmavá nesrážlivá krev, eventuálně obsahující drobná koagula. Dnes bývá toto vyšetření nahrazeno vyšetřením ultrazvukovým a laparoskopii.

Pokleповě můžeme zjistit přítomnost volné tekutiny v břiše. Dnes je však mnohem výhodnější použití ultrazvukového vyšetření.

Pacientky bývají většinou afebrilní. Pokud si pacientka měřila bazální teplotu, pak vidíme přetrvávající zvýšenou bazální teplotu.

(CITTERBART, 2001; ZWINGER, 2004; SMAŽINKA, 2006; VIVEK, 2009; LEHNER, 2000).

5.3. Ultrazvukové vyšetření

Ultrasonografické vyšetření, hlavně transvaginální, je pro diagnostiku ektopické gravidity velkým přínosem. Využití dvojrozměrného B-obrazu v reálném čase s možností dopplerometrie diagnostiku ektopické gravidity velmi usnadnilo (CITTERBART, 2001). Ultrasonografické vyšetření má pro stanovení ektopické gravidity senzitivitu 96%, specifitu 88% a pozitivní prediktivní hodnotu 89% (SMAŽINKA, 2006). Transvaginální ultrazvuk by měl být první diagnostickou metodou – metodou volby - při podezření na ektopickou graviditu (VIVEK, 2009; LOZEAU, 2005; MURRAY, 2005). Ultrazvuk nám především pomůže vyloučit, že příznaky nejsou v souvislosti s hrozícím potratem intrauterinní gravidity (ZWINGER, 2004).

Intrauterinní gravidita by měla být prokazatelná v děloze, při sérové hladině asi 1000 IU/l beta hCG (beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu) tzn. 3-4 týdny po koncepci, při dobrých akustických podmínkách, v 50 % případů. Pokud ji přesto nejsme schopni prokázat, musíme ji překontrolovat v odstupu dvou dnů a zhodnotit dynamiku nálezů. Dále postupujeme dle klinického stavu (CALDA, 2005; SMAŽINKA, 2006). Gestační váček bývá bezpečně detekovatelný v 5. týdnu a v 6. týdnu zachycujeme pulzace plodu (SMAŽINKA, 2006; MURRAY, 2005). Týden po vynechání menstruace a sérových hladinách beta hCG 1500 IU/l by tedy mělo být intrauterinní těhotenství bezpečně ultrasonograficky prokázáno (SMAŽINKA, 2006).

Obecně můžeme říci, že spektrum ultrasonografických nálezů při ektopické graviditě je široké. Identifikace extrauterinního gestačního váčku, který obsahuje žlutkový váček (s embryem nebo bez něj) potvrzuje diagnózu ektopického těhotenství (MURRAY, 2005).

Při ektopické graviditě nalézáme transvaginálním ultrazvukovým vyšetřením vyšší deciduálně změněnou děložní sliznici. V děložní dutině v typických případech nenacházíme plodové vejce. Někdy je ovšem diagnostika ztížena nálezem tzv. pseudogestačního váčku, který se vyskytuje asi v 10-20% případů ektopických gravidit. Pseudogestační váček je kolekce tekutiny v děloze, zobrazující se jako centrálně uložený hypoechogenní prostor s jedním hypoechogenním lemem (SMAŽINKA, 2006; MURRAY, 2005; CITTERBART, 2001).

Vitální tubární graviditu můžeme jednoznačně prokázat v 10-20% případů. Intaktní ektopickou graviditu lze vaginální sondou detekovat při velikosti 1cm (SMAŽINKA, 2006).

V některých případech může ultrazvuk zaznamenat rezistenci v krajině adnex změněných ektopicky nidovaným produktem koncepce (ZWINGER, 2004). Nalézáme solidní i cystické složky v oblasti adnex, asymetrický nález na adnexech (SMAŽINKA, 2006; MURRAY, 2005; CITTERBART, 2001).

Dalším nálezem při ultrasonografickém vyšetření může být zobrazení volné tekutiny v břišní dutině, hlavně v Douglasově prostoru (SMAŽINKA, 2006; ZWINGER, 2004; CITTERBART, 2001).

Zvlášť nebezpečná, je pro svůj necharakteristický ultrasonografický nález, intersticiální forma ektopické gravidity, kdy na ultrasonografickém obraze lze graviditu lokalizovat již do dutiny děložní (MAŠKOVÁ, 2001).

Diagnostické obtíže mohou způsobit i raritní formy ektopických gravidit jako např. abdominální nebo heterotopická (SMAŽINKA, 2006).

Vaginální sonda umožňuje dopplerometricky měřit průtok v nutritivních cévách (a. uterina, ramus tubarius arteriae uterinae, a. ovarica). Snížená rezistence v cévách a z toho plynoucí zvýšený

diastolický průtok jsou důvodným podezřením na možnost přítomnosti ektopické gravidity (CITTERBART, 2001).

5.4. Laboratorní vyšetření

5.4.1. Měření hladin beta hCG

Stanovení hladin beta hCG hraje v diagnostickém procesu ektopické gravidity významnou úlohu.

Lidský choriový gonadotropin je produkován syncytiotrofoblastem. Počátky tvorby beta hCG nalézáme už v období implantace, kdy dochází k diferenciaci blastocysty v syncytiotrofoblast a cytotrofoblast. V krvi a následně i v moči se objevuje 9. - 11. den po koncepci. Mezi 3. a 9. gestačním týdnem hladina gonadotropinů exponenciálně rychle exponenciálně roste a svého maxima dosahuje v 10. týdnu. Medián je v tomto období 110 000 IU/l (40-220 000 IU/l) (SMAŽINKA, 2006).

Hladiny hCG odrážejí vitalitu trofoblastu a prosperitu plodového vejce. Ektopicky nidované vejce většinou nemá vhodné podmínky k růstu, a tak hladiny hCG sice bývají pozitivní pro graviditu, ale nedosahují výše odpovídající délce trvání amenorey (CITTERBART, 2001).

Při fyziologickém těhotenství můžeme pozorovat tzv. doubling time beta podjednotky hCG. Znamená to, že hladiny beta hCG dynamicky narůstají a přibližně ke zdvojnásobení hodnot dochází po 48 hodinách. Nárůst v 48 hodinách o nejméně 66% bývá používán jako tzv. cutoff point viability plodu (CITTERBART, 2001; MURRAY, 2005; SMAŽINKA, 2006).

Ektopická gravidita se může manifestovat nárůstem hodnot, jejich poklesem nebo plateau (MURRAY, 2005). Při nálezů abnormálních hodnot beta hCG musíme diferenciatně diagnosticky uvažovat o zamlklém těhotenství (missed abortion), o reziduích po proběhlém potratu nebo o pozdějším termínu otěhotnění.

Dynamické stanovení hladin hCG v kontextu s histologickým nálezem deciduy po instrumentální revizi děložní dutiny (tzv. Arias-Stella fenomén, který představuje vystupňování sekrečních změn endometria) potvrzují podezření na ektopickou graviditu (CITTERBART, 2001).

Podjednotka beta hCG může být stanovena buď z moči, nebo ze séra pacientky. V případě vyšetření z moči se používají k detekci tzv. semikvantitativní metody (jsou založené na imunoenzymatickém principu např. ELISA). Dokážou zachytit hodnoty beta hCG v rozmezí 20 – 50 IU/l a informují nás pouze o tom, zda je žena gravidní či nikoli.

Přesnější metody, tzv. kvantitativní (metody RIA), se používají ke stanovení hladin beta hCG v séru. Kvantitativními metodami je možné zachytit i hodnotu 5 IU/l. Další výhodou této metody může být i možnost sledování dynamiky nárůstu hodnot (SMAŽINKA, 2006; MURRAY, 2005).

5.4.2. Měření hladiny progesteronu

Měření sérové koncentrace progesteronu bylo zkoumáno jako potencionální doplnění k hodnotám sérové koncentrace beta hCG. Výhodou sérové koncentrace progesteronu je, že se jedná o hodnotu stabilní a nezávislou na gestačním stádiu v prvním trimestru (MURRAY, 2005).

Hladina progesteronu se stanovuje pomocí metody RIA a může poskytnout hlavně informace o viabilitě těhotenství (při hodnotách nad 35 ng/l) nebo o jeho nonviabilitě (pokud jsou naměřené hodnoty nižší než 5 ng/l).

Vyšetření je pokládáno za nespolehlivé a spíše tedy doplňkové, neboť i u některých normálně se vyvíjejících se gravidit byly nalezeny abnormální hodnoty (SMAŽINKA, 2006; KROTZ, 2009).

5.4.3. Ostatní sérové markery

Existují i jiné markery v séru, které by mohly pomoci v diagnostice ektopické gravidity. Jedná se o glycoledin, pregnancy specific B1-glycoledin, leukemia inhibiting factor, lidský placentární laktogen (hPL), specifický těhotenský protein A (PAPP A) a vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). V současné klinické praxi se nepoužívají (KROTZ, 2009).

5.5. Laparoskopie

Laparoskopie doplňuje předešlá vyšetření a ve více než 90% potvrzuje diagnózu ektopické gravidity již jako single test (SMAŽINKA, 2006).

Velkou výhodou laparoskopie je možnost konverze diagnostického výkonu na terapeutický endoskopický operační výkon. Diagnózu ektopické gravidity je nutné stanovit co možná nejdříve, protože neporušená ektopická gravidita představuje mnohem lepší podmínky pro konzervativní operaci než je tomu v případě, kdy již došlo k anatomickému poškození vejcovodu. V neposlední řadě, laparoskopie umožňuje přímou vizualizaci dutiny břišní a orgánů malé pánve, což přispívá ke stanovení diferencíální diagnózy (CITTERBART, 2001; SMAŽINKA, 2006).

6. Diferenciální diagnóza

Diferenciálně diagnosticky musíme uvažovat o některých stavech spojených s krvácením do břišní dutiny. Mezi tyto stavy patří:

- Ruptura ovariální cisty, folikulární nebo korpusluteální
- Heterotopická gravidita
- Spontánní potrat, hrozící, probíhající nebo proběhlý
- Hyperstimulační syndrom

Mezi zánětlivé afekce připomínající svým průběhem ektopickou graviditu řadíme:

- Apendicitidu
- Adnexitidu (nebo jiné pánevní afekce)

Ostatními stavy, na které musíme při stanovování konečné diagnózy ektopické gravidity myslet, jsou:

- Endometrióza
- Torze adnex
- Onemocnění vývodných močových cest

Pro akutní apendicitidu svědčí, na rozdíl od ektopické gravidity, nález palpační bolestivosti v McBurneyově bodě a pozitivita Blumbergova znamení. Dále bývá přítomna nauzea až zvracení. Pulz je zrychlený.

Nacházíme bolestivost vysoko v pravém hypogastriu při vyšetření per rektum. V laboratorním vyšetření je přítomna leukocytóza a negativní β -hCG (pokud současně neprobíhá gravidita). Stav není závislý na menstruaci.

Akutní salpingitida se vyznačuje většinou oboustrannou bolestí v podbříšku. Někdy bývá pozitivní Blumbergovo znamení. Bývá spojena s hypermenoreou až metroragií. Objevují se významně zvýšené teploty s přiměřeně zrychleným pulzem. Při gynekologickém vyšetření je patrná bolestivost při pohybu děložního hrdla do stran. Hmatné mohou být infiltráty v krajině adnex, většinou jsou bolestivé. V laboratorním vyšetření nacházíme negativní beta hCG, leukocytózu a podstatně zvýšenou sedimentaci.

Krvácení do břišní dutiny v důsledku prasklé ovariální cesty může být považováno za krvácení z uzurovaného vejcovodu při ektopickém těhotenství. Teprve laparotomie nebo laparoskopie odhalí pravý původ krvácení, protože příznaky u této náhlé příhody břišní jsou velmi podobné porušené ektopické graviditě. Laboratorně nacházíme v typickém případě negativní hodnoty beta hCG.

Mnoho shodných příznaků je nacházeno i při intrauterinním potratu. Výjimku tvoří potrat infikovaný, kde je typická zánětlivá lokální i celková reakce. Důležité pro rozlišení obou těchto stavů je ultrasonografické vyšetření, popřípadě laparoskopie.

(CITTERBART, 2001; SMAŽINKA, 2006; ZWINGER, 2004; SEPILIAN, 2010).

7. Komplikace spojené s ektopickou graviditou

Komplikace provázející ektopickou graviditu můžeme rozdělit na komplikace časně a pozdní.

Mezi nejvýznamnější časně komplikace patří masívní krvácení do břišní dutiny. Toto krvácení typicky provází uzuraci intersticiální části vejcovodu. Jde o závažný stav, který vyžaduje urgentní chirurgický výkon. Nedojde-li k němu, z nejrůznějších důvodů, včas, je vážně ohroženo nejen

zdraví, ale i život pacientky. Zejména rozvojem hypovolemického – hemoragického - šoku, který může být následován vznikem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC) nebo akutním selháním ledvin se všemi následky.

Pozdní komplikací, která se může vyvinout po prodělané ektopické graviditě, může být neplodnost ženy. Důvodem tohoto stavu je nejčastěji neprůchodnost vejcovodů. Neprůchodnost může být následkem neléčené, spontánně se resorbující ektopické gravidity nebo může vznikat po konzervativních chirurgických výkonech na vejcovodu. Mezi pozdní komplikace patří i srůsty vznikající v malé pánvi v důsledku přítomného hemoperitonea nebo chronické pelveoperitonitidy

(ZWINGER, 2004).

8. Terapie a management tubární gravidity

Při rozhodování o výběru terapie a managementu ektopické gravidity musíme nejprve zhodnotit několik faktorů (SMAŽINKA, 2006):

- Lokální nález
- Celkový nález
- Paritu
- Zachování reprodukčních funkcí ženy

Možnosti léčebného postupu u ektopické gravidity představují vyčkávací postup, chirurgické řešení a medikamentózní terapie.

8.1. Vyčkávací postup

Principem vyčkávacího postupu je sledování hodnot beta hCG ve dvoudenních intervalech s doplněním transvaginálního ultrazvuku. Pokud hodnoty hCG neklesají nebo mají abnormální charakter nebo se ultrasonografické nálezy stanou suspektními je doporučen aktivní management. Vyčkávací postup je možný zvolit jen u některých pacientek – klinicky stabilních, asymptomatických, s ultrasonograficky potvrzenou tubární graviditou a klesajícími hodnotami beta hCG, s počáteční hodnotou beta hCG nižší než 1000 IU/l (SMAŽINKA, 2006; KROTZ, 2009; VIVEK, 2009).

Úspěšnost vyčkávacího postupu se podle zahraniční literatury pohybuje v rozmezí 48 – 100%, s průměrnou hodnotou 68%. V současné době nejsou stanovena žádná standardní kritéria, která by rozhodovala o tom, kdo se stane vhodným kandidátem pro tento postup. Vyčkávací postup nebývá v zahraniční literatuře doporučován jako součást standardní péče (KROTZ, 2009). U nás bývá v posledních letech postup vyčkávací také nahrazován postupem aktivním (SMAŽINKA, 2006).

8.2. Chirurgická terapie

Chirurgicky je možné řešit ektopickou graviditu buď přístupem z laparotomie, nebo laparoskopicky.

8.2.1. Laparotomie

První úspěšnou laparotomií pro porušenou tubární graviditu provedl v roce 1883 britský chirurg Robert Lawson Tait. Při operaci podvázal nejen vejcovod, ale i ligamentum latum uteri. Tait nakonec operoval 42 pacientek, zákrok jich přežilo 40. Od 20. let 20. století byla laparotomie a podvaz krvácejících cév společně s odstraněním poškozené části vejcovodu – salpingektomií - standardní péčí o pacientky s tubární graviditou (JAZAYERI, 2010). Od 50. let 20. století se začínají rozvíjet salpingotomie a salpingostomie. Obě tyto metody se snaží zachovat funkci vejcovodu. Řez je v obou případech veden nad vypouklou antimezenterickou částí tuby, přímo nad graviditou, která je poté odstraněna. Rozdíl spočívá v tom, že po provedení salpingotomie je rána sešita suturou, zatímco salpingostomie je ponechána k sekundárnímu zhojení (LEHNER, 2000). Dalšími metodami, které se objevily, byly částečná salpingektomie a exprese plodového vejce.

Laparotomická intervence je v dnešní době vyčleněna pro pacientky, které jsou hemodynamicky nestabilních kvůli silnému, život ohrožujícímu krvácení z uzurované ektopické gravidity. Současně s vyhledáním zdroje krvácení a stavěním krvácení je nutné zahájit také protišokovou terapii. Další operační postup potom závisí na místním nálezu (SMAŽINKA, 2006; ZWINGER, 2004).

Jiné indikace k provedení laparotomie jsou např. nepřehledný terén z důvodu adhezí, mnohočetné předchozí operace, zkušenosti operátora a nedostatečné vybavení pracoviště k provedení laparoskopie (JAZAYERI, 2010).

8.2.2. Laparoskopie

Poprvé byla laparoskopie k řešení ektopické gravidity použita v roce 1973 (LEHNER, 2000).

V současné době patří mezi metody první volby a u nás jednoznačně převládá. Preferována je salpingostomie před salpingektomií vzhledem ke snaze ušetřit vejcovod a zachovat reprodukční možnosti pacientky.

Salpingektomie je indikována u pacientek s vyšším rizikem komplikací, při těžkém poškození vejcovodu, u opakující se ektopické gravidity ve stejném vejcovodu, nekontrolovatelného krvácení po provedení salpingostomie, u tubární gravidity přesahující 5 cm a u pacientek, které netrvají na zachování funkčního vejcovodu. Vhodnější je také u bezdětných žen, které si přejí další těhotenství, protože v budoucnu získáme lepší přístup k vaječnickům. Zjednoduší se tím transvaginální odběr oocytů pod sonografickou kontrolou při asistované reprodukci (VIVEK, 2009; ZWINGER, 2004).

Laparoskopie patří mezi minimálně invazivní chirurgické metody. Ve srovnání s laparotomií tak dochází k menší ztrátě krve, k rychlejšímu hojení a k menšímu vzniku pooperačních adhezí. Hospitalizace je nutná jen po několik dní a zkracuje se také pracovní neschopnost (KROTZ, 2009; MURRAY, 2005; SMAŽINKA, 2006; LEHNER, 2000).

Určitou nevýhodou laparoskopie oproti laparotomii může být, že častěji dochází k perzistenci aktivní trofoblastické tkáně a narůstá tak riziko nutnosti další operace kvůli ruptuře tuby. Na přítomnost perzistující trofoblastické tkáně upozorní neklesající hladiny beta hCG. Pooperační riziko perzistence trofoblastu lze snížit podáním jednorázové dávky

metotrexátu intramuskulárně (v dávce 1 mg/kg) po provedeném zákroku (KROTZ, 2009; VIVEK, 2009).

Pacientky, které podstoupily salpingostomii, ať provedenou laparoskopicky či laparotomickým přístupem, mají v budoucnu lepší šanci otěhotnět, ale zároveň se u nich nepatrně zvyšuje riziko vzniku nové ektopické gravidity (KROTZ, 2009).

8.3. Medikamentózní terapie

8.3.1. Metotrexát

Medikamentózní terapie tubární gravidity byla poprvé provedena v roce 1982 Tanakou v Japonsku. Aplikováno bylo cytostatikum metotrexát. Byl podáván systémově ve formě intramuskulární injekce v několika pětidenních cyklech až do negativy hCG (DRIÁK, 2001).

Metotrexát působí jako antagonist kyseliny listové. Inhibuje činnost dihydrofolát reduktázy, která redukuje folát na tetrahydrofolát, kofaktor nezbytný pro syntézu DNA a RNA, a tudíž i pro dělení buněk. Metotrexát je rychle odstraňován z těla ledvinami. Až 90% intravenózní dávky se v nezměněné podobě vyloučí během 24 hodin po injekci (KROTZ, 2009; MURRAY, 2005; VIVEK, 2009).

V současné době je metotrexát v zahraničí považován za standardní péči a metodu volby pro pacientky, které jsou:

- Hemodynamicky stabilní
- Ochotné se podrobit tomuto léčebnému režimu
- Nemají žádné kontraindikace

Kontraindikace mohou být absolutní nebo relativní. Mezi absolutní kontraindikace patří (KROTZ, 2009):

- Intrauterinní těhotenství
- Imunokompromitující stav
- Střední až těžká anémie, leukopenie nebo trombocytopenie
- Přecitlivělost na metotrexát
- Aktivní plicní onemocnění

- Aktivní vředová choroba
- Klinicky významná hepatální nebo renální dysfunkce
- Kojení

Mezi relativní kontraindikace patří (KROTZ, 2009):

- Srdeční aktivita embrya zachycená transvaginální ultrasonografií
- vysoká vstupní hodnota hCG (vyšší než 5000 IU/l)
- velikost ektopické gravidity větší než 4 cm na transvaginální ultrasonografii
- odmítání transfúze
- neschopnost pacientky se spolupodílet na následném průběhu a monitorování léčby

Dále je nutné přihlídnout ke klinickým symptomům a ke změnám sérové koncentrace hCG. Klinické příznaky, především pánevní bolest a vaginální krvácení, a rostoucí hladina hCG mohou zvyšovat riziko, že terapie selže. Rychlý nárůst koncentrace hCG o více než 66% za 48 hodin před zahájením léčby metotrexátem může zvýšit riziko ruptury ektopické gravidity až devětkrát (KROTZ, 2009).

Z nežádoucích a vedlejších účinků terapie jsou popisovány sílící bolesti břicha po zahájení terapie (způsobené pravděpodobně tubárním abortem nebo formováním hematomu), horečka, dermatitida, gastritida, nauzea, zvracení, stomatitida (KROTZ, 2009; VIVEK, 2009). Z pozdějších účinků metotrexátu se poukazuje na jeho možný vliv na generativní tkáň ovária (ZWINGER, 2004).

Metotrexát může být aplikován celkově (hlavně intramuskulárně) nebo lokálně. Pro systémovou aplikaci existují různé protokoly. Může být použito vícedávkové (multi-dose protocol) schéma, kdy se střídá podávání metotrexátu a leukovorinu (kyseliny folinové), který redukuje vedlejší účinky léčby. Podává se 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti metotrexátu a 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti leukovorinu. V průběhu jednoho cyklu se podávají maximálně 4 dávky metotrexátu. Metotrexát je tedy aplikován 1.,

3., 5. a 7. den, leukovorin 2., 4., 6. a 8. den a poté musí následovat 6 dní bez medikace (KROTZ, 2009; VIVEK, 2009).

Sleduje se, zda dochází k poklesu beta hCG, a to až k hodnotám, které jsou u negravidních. Dále je nutné monitorovat krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, jaterní testy a funkci ledvin (KROTZ, 2009; MURRAY, 2005; ZWINGER, 2004). Při porovnání s laparoskopicky provedenou salpingostomií byla vícedávková terapie metotrexátem stejně efektivní (KROTZ, 2009; VIVEK, 2009).

Snaha minimalizovat vedlejší a nežádoucí účinky metotrexátu vedla ke vzniku jednodávkového (single-dose protocol) schématu. Podává se 50,0 mg/m² tělesného povrchu. Tento protokol je ovšem méně účinný a až 40% pacientek potřebuje aplikaci další dávky (KROTZ, 2009).

V současné době existuje také dvoudávkový protokol (two-dose protocol), který má eliminovat nežádoucí účinky jako jednodávkový a zároveň se svou účinností přiblížit vícedávkovému schématu (KROTZ, 2009).

Terapie je hodnocena jako úspěšná pokud (KROTZ, 2009; VIVEK, 2009):

- Koncentrace beta hCG poklesne za 48 hodin nejméně o 15% (pokud se tak stane, nemusí být podána další dávka metotrexátu)
- Koncentrace beta hCG poklesne mezi 4. a 7. dnem terapie o více než 15%

Terapie obvykle končí mezi 20. – 35. dnem, kdy již nejsou detekovatelné koncentrace beta hCG v séru. Může však dojít i k prodloužení na 109 dní. Během terapie musíme neustále počítat s možnou rupturou ektopické gravidity, která se nejčastěji se vyskytuje 14. a 32. den léčby (KROTZ, 2009; VIVEK, 2009).

Do postiženého vejcovodu lze aplikovat metotrexát přímo, laparoskopicky nebo transvaginálně, pod kontrolou ultrazvuku. Výhodou této metody je možnost dosažení vyšších lokálních koncentrací metotrexátu, nižší systémové distribuce (a tím i nižší toxicity) a možnost

použití u heterotopické gravidity. Kontraindikace jsou stejné jako u systémové aplikace. Podávána je dávka 100 mg. Před aplikací je výhodné, v závislosti na velikosti gestačního váčku a embrya, odsátí plodové vody. Sníží se tím riziko, že po instilaci metotrexátu dojde k distenzi a následné ruptuře tuby. Následný průběh terapie a monitorování je shodné s jednodávkovým systémovým protokolem.

Pokud si pacientka přeje další těhotenství, je indikováno vyšetření průchodnosti vejcovodů pomocí hysterosalpingografie (VIVEK, 2009).

8.3.2. Jiné možnosti medikamentózní terapie

Jinou možností terapie může být lokální aplikace prostaglandinu F2alfa. Předpokladem je neporušenost ektopické gravidity a hodnoty beta hCG mezi 1000 a 2500 IU/l (LEHNER, 2000). Mechanismus působení prostaglandinu F2alfa spočívá v lokální vazokonstrikci, hypertonu hladké svaloviny a antigonadotropním, luteolytickém působení (DRIÁK, 2001). Stěna vejcovodu se silně kontrahuje, dojde k poškození a následnému vypuzení produktů koncepce. Dávka prostaglandinu F2alfa se pohybuje mezi 5-10 mg (LEHNER, 2000). Celkové příznaky jsou po lokální aplikaci vzácné, ale přesto může se vyskytnout kardiální arytmie nebo pulmonální edém (DRIÁK, 2001; LEHNER, 2000).

Po zákroku opět sledujeme hladiny beta hCG až do jejich negativity, nutná je nepřetržitá dostupnost operativy z důvodu možné ruptury gravidity. Při přání dalšího těhotenství se provádí vyšetření průchodnosti vejcovodů stejně jako po terapii metotrexátem (DRIÁK, 2001).

Dalšími možnými způsoby terapie jsou lokální aplikace hypertonického roztoku glukózy nebo KCl. Dále bylo vyzkoušeno jiné cytostatikum, aktinomycin D, které je považováno za méně toxickou alternativu metotrexátu (DRIÁK, 2001). Zvýšení efektivity léčby metotrexátem se popisuje při současném perorálním podání abortiva mifepristonu (RU 486) (ZWINGER, 2004). Mifepriston působí jako antiprogesteron a jako antiglukokortikoid. Ve vyspělých státech se používá

k ukončení těhotenství v prvním trimestru, u nás zatím není registrován (FAIT, 2008). Z abortiv rostlinného původu byl vyzkoušen trichosantin (DRIÁK, 2001; SMAŽINKA, 2006).

8.4. Reprodukce po terapii ektopické gravidity

Když byly porovnány všechny čtyři hlavní metody zachovávající vejcovod, tzn. salpingostomie, víceodávkový a jednodávkový protokol systémové aplikace metotrexátu a vyčkávací postup v pečlivě vybraných případech, bylo zjištěno, že jejich vliv na fertilitu je podobný. Průchodnost vejcovodu bývá zachována v 75-81%, k následnému otěhotnění dochází v 52-61% a možnost vzniku další ektopické gravidity se pohybuje v rozmezí 8-13% (KROTZ, 2009).

9. Vzácnější lokalizace ektopické gravidity

9.1. Abdominální gravidita

Abdominální gravidita je nejvíce nebezpečná ze všech typů ektopických gravidit, a to jak pro matku, tak i pro plod (KROTZ, 2009). Je však extrémně vzácná, vyskytuje se v 1,4% všech mimoděložních těhotenství a v rámci asistované reprodukce toto riziko stoupá na 4,6% (WEINBERGER, 2006). Je spojena s vysokou mortalitou. Mateřská úmrtnost se pohybuje kolem 11% a perinatální mortalita je až 90% (SMAŽINKA, 2006).

Podmínky pro plodové vejce implantované na peritoneu mohou být natolik příznivé, že je možné takové těhotenství i donosit. Při potvrzení diagnózy abdominální gravidity ji však okamžitě ukončujeme (ZWINGER, 2004; SMAŽINKA, 2006).

Největší incidence donošených abdominálních gravidit se vyskytuje v rozvojových zemích – 1: 9500 porodů. Ve vyspělých státech je tento poměr 1: 15000 porodů (SMAŽINKA, 2006; WEINBERGER, 2006).

Mnohem častěji však dochází zastavení vývoje plodu a plodové vejce se po několik měsíců vstřebává. Plod je při tom mumifikován. Pokud

dojde k ukládání vápenných solí, vytváří se v dutině břišní tzv. lithopedion (ZWINGER, 2004).

Plodové vejce, pokud je potraceno z abdominálního ústí tuby, se také může implantovat na peritoneum nebo břišní orgány. Vzniká tak sekundární abdominální gravidita. Ta je, na rozdíl od primární, častější (ZWINGER, 2004).

Symptomy u abdominální gravidity zahrnují bolesti břicha, nauzeu, zvracení, bolestivé vnímání pohybů a celkovou malátnost. Při vyšetření můžeme nalézt abnormální umístění plodu a posunutý děložní čípek (KROTZ, 2009).

Jako zlatý standard ke konečnému určení diagnózy je používána laparoskopie, která umožní i terapeutický zákrok u časných abdominálních gravidit. Pro pokročilá abdominální těhotenství se volí laparotomický přístup. Placenta se odstraňuje pouze, když nehrozí poškození důležitých cév a struktur. Pokud toto nebezpečí hrozí, může se placenta ponechat na místě a může být ošetřena embolizací nebo metotrexátem k usnadnění resorpce (KROTZ, 2009).

9.2. Cervikální gravidita

Cervikální gravidita je dalším raritním typem ektopické gravidity. K implantaci plodového vejce dochází v děložním hrdle.

Děložní hrdlo však není přizpůsobeno nárokům trofoblastu, který svým lytickým a fermentativním působením vyvolává těhotenskou reakci. Deciduální reakce zde není téměř žádná. V děložním hrdle rovněž nejsou svalová vlákna, která by svou kontrakcí dokázala zastavit krvácení. Trofoblast proniká do cév a svaloviny a vytváří se tak placenta accreta. Pacientka je ohrožena masivním krvácením, které často vede k hysterektomii. Ohrožen je i život pacientky.

Incidence se pohybuje v rozmezí 1: 2500 až 1: 18000 porodů, ale přesně není známa.

Etiologie vzniku cervikální gravidity je multifaktoriální. Jako nejčastější rizikový faktor jsou uváděny stavy po zákrocích v oblasti hrdla

děložního. Dále se mohou spolupodílet stavy po zánětech endometria, Aschermanův syndrom, zvýšená transportní pohyblivost plodového vejce, zdržení zrání vajíčka a endometriální defekty.

Cervikální gravidita se nemusí projevit žádnými symptomy. Někdy se projeví pobolíváním v podbřišku a špiněním. Prvním projevem však může také být náhle vzniklá silná metroragie.

Při gynekologickém vyšetření můžeme typicky nalézt nezvětšené děložní tělo v porovnání s čípkem, který je nepravidelně excentricky rozšířen. Pohyby čípkem bývají nebolestivé. Hrdlo je uzavřené.

Diagnostika se opírá především o ultrazvukové vyšetření a dynamiku vývoje sérového beta hCG. Dopplerovské vyšetření může sloužit k průkazu viability gestačního váčku a k diferenciálně diagnostickému odlišení od cervikálního abortu.

(KRAJČOVIČOVÁ, 2008)

Terapie může být medikamentózní nebo chirurgická. Medikamentózní léčba spočívá v systémové nebo lokální aplikaci chemoterapeutik (nejčastěji metotrexátu), instilaci hypertonických roztoků (glukózy, KCl) nebo aplikaci prostaglandinů (KRAJČOVIČOVÁ, 2008). Primární systémová terapie metotrexátem je účinná ve 40% , pokud je zachována srdeční akce embrya a v 90%, pokud srdeční akce není přítomna (KROTZ, 2009). Dalšími faktory predisponujícími k selhání terapie jsou gestační stáří nad 9 týdnů, sérové beta hCG vyšší než 10000 IU/l nebo temonokostrční délka nad 10 mm. Pacientky s těmito rizikovými faktory mohou profitovat z lokální aplikace metotrexátu, hyperosmolární glukózy nebo KCl, který má největší úspěšnost (KROTZ, 2009; KRAJČOVIČOVÁ, 2008).

Chirurgická léčba je nezbytná při selhání konzervativní terapie a při pokročilejším těhotenství. Při použití chirurgické intervence jako primárního řešení cervikální terapie je pacientka ohrožena perioperační metroragií, která může vést k hysterektomii. Při lege artis provedeném chirurgickém výkonu se toto riziko minimalizuje. Jako prevence postevakuačního krvácení je doporučeno zavést intracervikálně balonkový

Foleyův katétr nebo sterilní tampon. K předejití septikémie se podávají profylakticky antibiotika (KRAJČOVIČOVÁ, 2008).

9.3. Intersticiální gravidita

Intersticiální gravidita (kornuální, gravidita děložního rohu) je lokalizována v proximální části tuby obklopené myometriem. Tato forma se vyskytuje asi ve 2-4% ektopických gravidit (MAŠKOVÁ, 2001; MACRAE, 2009). Rizikové faktory pro vznik intersticiální gravidity se neliší od rizikových faktorů, které jsou uváděny v souvislosti s jinými typy ektopické gravidity. Uvádí se dřívější ektopická gravidita, salpingektomie, in vitro fertilizace a sexuálně přenosné choroby (KROTZ, 2009; MACRAE, 2009).

Největší nebezpečí tohoto typu gravidity spočívá v možnosti vzniku masivního krvácení. Stěna rohu děložního je tenká (asi 4 mm) a v blízkosti děložní hrany se nacházejí velké cévy (KROTZ, 2009; MAŠKOVÁ, 2001).

Diagnóza je nejčastěji určena pomocí ultrazvuku nebo laparoskopicky.

Terapie může být vedena opět chirurgicky nebo medikamentózně. Nejčastěji je však používána laparoskopie (resekce děložního rohu nebo kornuostomie), protože je obvykle použita již při stanovování diagnózy. Dalším důvodem k přednostnímu využití chirurgických metod je také velké riziko ruptury a krvácení. Laparoskopie může být také konvertována na laparotomii, a to hlavně při vzniku hemoperitonea (KROTZ, 2009; MACRAE, 2009).

9.4. Ovariální gravidita

Ovariální gravidita představuje asi 0,2-3,2 % všech ektopických gravidit (KROTZ, 2009). Nejčastěji se vyskytuje u mladých multipar a uživatelék nitroděložního tělíska (KROTZ, 2009; VAR, 2009).

Rozlišujeme *graviditas ovarica superficialis*, pokud se oplozené vejce implantuje na povrch ovaria a *graviditas endofollicularis*, pokud se implantuje přímo ve folikulu. Může také současně nidovat na okolních orgánech břišní dutiny, a potom se označuje jako těhotenství tuboovariální nebo abdominoovariální (ZWINGER, 2004).

Diagnóza je obtížně stanovitelná jak před operací, tak i v jejím průběhu. Konečná diagnóza bývá určena až patologem (VAR, 2009).

Terapeuticky je preferován laparoskopický přístup, a to klínovitá resekce nebo oophorektomie. Protože laparoskopie bývá iniciálním diagnostickým krokem, terapeutický výkon tak logicky navazuje (VAR, 2009).

9.5. Těhotenství v jizvě po císařském řezu

Těhotenství v této lokalizaci patří mezi nejvzácnější, ale jeho incidence stoupá. Je to dáno především tím, že se zvyšuje počet provedených císařských řezů (KROTZ, 2009; MAYMON, 2004). Frekvence výskytu je asi 1: 2000 těhotenství (KROTZ, 2009).

Diagnostika pomocí transvaginálního ultrazvuku může snadno vést k záměně za cervikální graviditu nebo spontánní potrat, proto zahraniční autoři doporučují použít i dopplerovské vyšetření a magnetickou rezonanci v nejednoznačných případech (KROTZ, 2009; MAYMON, 2004). Stanovení diagnózy musí být provedeno co nejdříve, neboť může dojít k ruptuře a život ohrožujícímu krvácení.

Mezi rizikové faktory pro vznik ektopické gravidity v jizvě po císařském řezu patří dilatace a kyretáž, placentární patologie, ektopická gravidita a in vitro fertilizace. Riziko také stoupá s počtem provedených císařských řezů.

Vzhledem k raritnímu výskytu není zatím definován standardní léčebný postup (KROTZ, 2009; MAYMON, 2004). Maymon (MAYMON, 2004) popisuje ve svém článku zkušenost s vyčkávacím postupem u jedné pacientky. Těhotenství probíhalo bez komplikací až do 35. týdne, kdy došlo k masivnímu krvácení. Pacientka byla urgentně operována. Podařilo se vyjmout živý plod o váze 3600 gramů, ale byla nutná hysterektomie.

Pokud dojde k hluboké implantaci do jizvy, pak existuje velké riziko, že k ruptuře dojde už v prvním trimestru gravidity (MAYMON, 2004). Z tohoto důvodu je lepší těhotenství ukončit po stanovení diagnózy (MAYMON, 2004).

Terapie systémovou aplikací metotrexátu je podle některých autorů považována za velmi úspěšnou, někteří naopak poukazují na to, že v jizevnaté tkáni chybí vaskularizace normálního myometria a léčba může snáze selhat. Popsány jsou i lokální aplikace metotrexátu, hyperosmolární glukózy a KCl. Nejvíce se autoři přiklání k chirurgickému řešení (KROTZ, 2009; MAYMON, 2004).

10. Prevence

Primární prevence vzniku ektopické gravidity by měla spočívat ve zvýšení informovanosti veřejnosti, laické i odborné, o tomto problému. Důležitá je především znalost rizikových faktorů.

O rizicích, která s sebou přináší nechráněný pohlavní styk, promiskuita a jiné rizikové sexuální chování, by se mladí lidé měli dozvědět ještě před zahájením sexuálního života. Podstatnou úlohu zde hraje nejen škola, ale i rodina a v neposlední řadě i lékař. Větší pozornost v souvislosti s prevencí ektopické gravidity by měla být věnována problematice chlamydiových infekcí, neboť v současnosti tvoří významný rizikový faktor. Pacientky gynekologických ambulancí by také měly být informovány o možnosti diagnostiky pomocí metod PCR, které dokáží zachytit i asymptomaticky probíhající infekci.

Dalším rizikovým faktorem, který se dá dobře ovlivnit je kouření. Důležitá je podpora protikuřáckých kampaní a informace, že kouření, mimo jiného, také zvyšuje riziko vzniku ektopické gravidity.

Sekundární prevence by měla spočívat především v aktivním vyhledávání probíhající infekce a jejím důsledném léčení. Pokud dojde k velkému poškození vejcovodu, může být tubektomie prevencí budoucí ektopické gravidity.

Důležité je také sledování pacientek s rizikovými faktory v anamnéze, které se rozhodnou otěhotnět.

Terciární prevence se uplatní, pokud již ektopická gravidita vznikne. Zde hraje nejdůležitější roli včasná diagnostika a vhodný výběr terapeutického postupu. Jen tak je možné předejít komplikacím, které

vznikají, pokud dojde k ruptuře gravidity a vzniku hemoperitonea. Když je zachycena ektopická gravidita v časném stadiu, je možné vést terapii konzervativním postupem, ať medikamentózním či chirurgickým. Tento postup je šetrnější k pacientce, snižuje dobu hospitalizace a ekonomické náklady na léčbu. Také je větší pravděpodobnost zachování fertility do budoucna.

Diskuze

Ektopická gravidita představuje závažný problém. Frekvence výskytu se pohybuje mezi 1: 100 – 1: 200 porodů a její incidence v posledních letech stále narůstá (MAŠKOVÁ, 2001; SMAŽINKA, 2006). Udává se, že jde o nejčastější náhlou příhodu břišní v gynekologii (VAVRUŠOVÁ, 2007). Ačkoli se mortalita snížila za posledních 30 let na 0,5 promile, hlavně díky rozvoji nových diagnostických a terapeutických metod (WEINBERGER, 2006), stále existuje velké nebezpečí mylně nebo pozdně stanovené diagnózy.

Nejčastějším typem je ektopická gravidita tubární, která se vyskytuje v 97% (ZWINGER, 2004). Pokud už na diagnózu ektopické gravidity pomyslíme, měli bychom mít také na paměti možnost, že by se mohlo jednat o některý raritní typ ektopické gravidity nebo dokonce o graviditu heterotopickou.

Klasickou trias symptomů tvoří bolest, amenorea a vaginální krvácení. Takto typicky se prezentuje jen asi v 50% případů (SEPILIAN, 2010). Může mít širokou škálu projevů od asymptomatického přes nespecifické příznaky např. nauzeu, zvracení, únavu, napětí v prsou, frenikový příznak až po šokový stav při hemoperitoneu. Nepostradatelná je diferenciativně diagnostická rozvaha.

Při vyšetření by měla být pečlivě odebrána anamnéza se zaměřením na důležité rizikové faktory. Nejdůležitějšími rizikovými faktory jsou prodělané infekce genitálního traktu (hlavně hluboký pánevní zánět a sexuálně přenosné choroby), chirurgické výkony na vejcovodech, předchozí ektopická gravidita, endometrióza, léčba neplodnosti, metody asistované reprodukce, zavedené nitroděložní tělísko a kouření. V České republice bohužel zatím nebyla provedena žádná velká studie, která by se zabývala tím, jaké rizikové jsou v naší populaci ve spojení s ektopickou graviditou nejčastěji zastoupeny.

Gynekologické vyšetření je samo o sobě ke stanovení konečné diagnózy nedostačující. Diagnóza ektopické gravidity je potvrzována pomocí transvaginálního ultrasonografického vyšetření, stanovením sérových hladin beta hCG a posuzováním jejich dynamiky (eventuálně i stanovením hladin progesteronu) a laparoskopicky. S rozvojem těchto metod mohou být ektopické gravidity zachycovány v časných stádiích a snižuje se tak riziko jejich ruptury.

Výběr léčby se řídí podle klinického stavu pacientky. V České republice nejsou zatím zavedeny přesné guidelines pro terapii ektopické gravidity.

Terapii můžeme obecně rozdělit na chirurgickou a medikamentózní. U nás je nejčastěji používána terapie pomocí laparoskopie. Jen ve zvláštních indikacích je nutné přistoupit k laparotomii. Terapie medikamentózní je používána především v zahraničí, kde jsou s jejím využitím větší zkušenosti. V každém případě, u nás i v zahraničí převládá trend vést léčbu co nejšetrněji, se snahou o zachování fertility.

S rozvojem terapie neplodnosti a metod asistované reprodukce se dostává do popředí specifický problém vzniku heterotopické gravidity. Metody asistované reprodukce jsou rizikovým faktorem vzniku ektopické gravidity. Vzhledem k časté implantaci více než jednoho embrya, je nutné myslet i na možnost vzniku heterotopické gravidity. Incidence se zatím pohybuje kolem 1: 25000 až 1: 30000 intrauterinních těhotenství (VAVRUŠOVÁ, 2007). Výskyt v rámci technik asistované reprodukce kolísá mezi 0,76-2,9% (VAVRUŠOVÁ, 2007). Terapii kvůli neplodnosti podstupuje v současné době stále více žen. Je možné se tedy domnívat, že i výskyt heterotopické gravidity se v budoucnu bude zvyšovat.

Dalším problémem je také celosvětový nárůst provedených císařských řezů (KROTZ, 2009; MAYMON, 2004), který zvyšuje

pravděpodobnost vzniku budoucí gravidity v jizvě po císařském řezu. Incidence je asi 1: 2000 těhotenství (KROTZ, 2009).

V neposlední řadě vidím také problém v prevenci ektopické gravidity. Zatím nemůžeme se stoprocentní jistotou říci, u koho se vyskytne a u koho ne. V budoucnosti však můžeme zlepšit informovanost laické i odborné veřejnosti, obeznámení s rizikovými faktory, vyhledávání latentně probíhající infekce při gynekologických prohlídkách, provádět důslednou léčbu gynekologických zánětů a podporovat protikuřácké kampaně.

Závěr

Ektopická gravidita představuje závažný celosvětový problém. Ačkoli mortalita se díky lepší diagnostice a terapeutickým možnostem v posledních letech snižuje, incidence naopak narůstá. Platí to jak pro nejčastější tubární graviditu, tak i pro heterotopickou a pro některé raritní typy ektopických gravidit.

Na vzniku ektopické gravidity se může podílet mnoho faktorů. Mezi rizikovými faktory mají dominantní postavení tubární patologie nejrůznější etiologie, tubární chirurgie, předchozí ektopická gravidita, metody asistované reprodukce a kouření. V anamnéze pacientky však tyto rizikové faktory nemusíme vůbec objevit.

Na ektopickou graviditu je třeba vždy myslet u sexuálně aktivní ženy ve fertilním věku, která přichází s bolestí v podbřišku, vaginálním krvácením a amenoreou tzn. s klasickou triádou symptomů. V mnoha případech mohou ovšem příznaky zcela chybět nebo mohou být nespecifické. Důležité proto je, na tuto diagnózu v diferenciální diagnostice myslet.

Diferenciálně diagnosticky připadá v úvahu ruptura folikulární či korpusluteální cesty, spontánní potrat, hyperstimulační syndrom, apendicitida, adnexitida, endometrióza a torze adnex.

Diagnóza se stanovuje pomocí transvaginálního ultrazvuku, měření sérových hladin beta hCG a laparoskopicky.

Terapie se vždy volí podle aktuálního stavu pacientky. V současné době je snaha o minimálně invazivní přístup. Podle zahraničních randomizovaných studií je medikamentózní terapie, u pacientek splňujících určitá kritéria léčby, stejně efektivní jako laparoskopie. U nás je

medikamentózní terapie používána pouze zřídka, vzhledem k lepším zkušenostem s laparoskopickou terapií.

Souhrn

Diplomová práce se zabývá problematikou ektopické gravidity. První kapitola definuje pojem ektopické gravidity a jejích různých typů. V následujících částech se zabývá výskytem ektopické gravidity a její etiopatogenezi. Velká část práce se věnuje rizikovým faktorům a podrobněji se zaměřuje na nejdůležitější z nich. Pozornost je věnována stanovování diagnózy – anamnéze s popisem možných symptomů, nálezům při gynekologickém vyšetření, ultrazvukové diagnostice, laboratorním a laparoskopickým metodám. Následuje popis možné diferenciální diagnózy a komplikací, které může ektopická gravidita způsobit. Část textu se zabývá managementem a terapií, s větším důrazem na medikamentózní terapii, která je v určitých indikacích používána v zahraničí jako alternativa laparoskopie. Předposlední kapitola se detailněji zabývá raritními typy ektopické gravidity. V závěru práce je navržen možný způsob prevence.

Summary

This thesis deals with the issue of ectopic pregnancy. The first chapter defines the concept of ectopic pregnancy and its various types. The following sections examines the incidence of ectopic pregnancy and its etiopathogenesis. A large part is devoted to risk factors and further focuses on the most important of them. Attention is paid to establishing a diagnosis - history with a description of possible symptoms, findings on gynecological examination, ultrasound diagnostics, laboratory and laparoscopic techniques. This is followed by a description of the differential diagnosis and possible complications which can be caused by ectopic pregnancy. Part of the text concentrates on the management and therapy with greater emphasis on medical treatment, which is used in some indications in developed countries as an alternative to laparoscopy. The penultimate chapter deals in detail with a rare type of ectopic pregnancy. The conclusion proposes a possible method of prevention.

Seznam použité literatury

1. ZWINGER, A. et al. Porodnictví. 1. vyd. Praha: Galén, 2004, 532 s. ISBN 80-7262257-9
2. CITTERBART, K. et al. Gynekologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2001, 277 s. ISBN 80-7262-094-0
3. SMAŽINKA, M. Ektopická gravidita, možnosti diagnostiky a léčby. [on-line], Moderní babictví, 2006, č. 11 [cit. 2009-07-29]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2006-11/clanek.php?c=3>
4. MAŠKOVÁ, H. Ektopická intersticiální gravidita – kazuistiky. Gynekolog, 2001, č. 5, s. 218
5. LEHNER, R. et al. Ectopic pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2000, vol. 263, no. 3, p. 87-92
6. KROTZ, S., CARSON, S. et al. Ectopic Pregnancy. [on-line]. Biennial Review of Infertility Volume 1, Humana Press, 2009 [cit. 2010-05-05], ISBN 978-1-60327-392-3. Dostupné z: <http://www.springerlink.com.ezproxy.is.cuni.cz/content/q6k44231wt60ku81/fulltext.pdf>
7. SEPILIAN P. V. et al. Ectopic pregnancy. [on-line]. 2010 [cit. 2010-05-05]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/258768-overview>
8. VAVRUŠOVÁ, R. et al. Diagnosticko - terapeutický algoritmus heterotopické gravidity. [on-line]. Praktická gynekologie, 2007, roč. 11, č. 2, s. 66 – 69 [cit. 2010-03-15]. Dostupné z: http://www.praktickagynekologie.cz/pdf/pg_07_02_04.pdf
9. MAŠATA, J., JEDLIČKOVÁ, A. et al. Infekce v gynekologii a porodnictví a základy jejich antiinfekční léčby. Praha: Maxdorf, 2004, 376 s. ISBN 80-7345-038-0
10. BARTONÍČKOVÁ, K. Chlamydiové infekce z pohledu urologa. [on-line]. Practicus, 2008, č. 8, s. 28-33 [cit. 2010-02-08]. Dostupné z: <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2008-08/28-chlamydiove-infekce.pdf>

11. JUŘÍČKOVÁ, L. Pohlavní nemoci v roce 2006 [on-line]. Aktuální informace ÚZIS ČR, 2007, č. 28 [cit. 2010-01-16]. Dostupné z: www.uzis.cz/download_file.php?file=3024 –
12. HAVEL, Z. Endometrióza. Gynekolog, 2000, č. 1, s. 25
13. PRENTICE, A. Endometriosis. Current Obstetrics & Gynaecology, 2002, vol. 12, no. 3, p. 155-160
14. MURRAY, H. et al. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. Canadian Medical Association Journal, 2005, vol. 173, no. 8, p. 905-912
15. LOZEAU, A. M., POTTER, B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. American Family Physician, 2005, vol. 72, no. 9, p. 1707-1714
16. VIVEK, N., MANYONDA, I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, vol. 279, p. 243-253
17. CALDA, P. Ultrazvukové vyšetření v graviditě [on-line]. Mezioborové přehledy, 2005, č. 3, s. 117-119 [cit. 2010-05-03]. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/med/2005/03/08.pdf>
18. DRIÁK, D. et al. Intraamniální aplikace prostaglandinu F2alfa per laparoscopiam – elegantní řešení ektopické intersticiální gravidity po IVF a ET. Gynekolog, 2001, roč. 5, s. 210
19. FAIT, T. Mifepriston. [on-line]. Moderní babictví, 2008, č. 16 [cit. 2010-05-17]. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2008-16/clanek.php?c=6>
20. JAZAYERI, A., COUSSONS, S. H. Surgical management of ectopic pregnancy: Treatment. [on-line]. 2010 [cit. 2010-05-03]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/267384-treatment>
21. JAZAYERI, A., COUSSONS, S. H. Surgical management of ectopic pregnancy. [on-line]. 2010 [cit. 2010-05-03] Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/267384-overview>

22. WEINBERGER, V., CRHA, I. Abdominální gravidita po IVF/TESE: Kasuistika. [on-line]. Praktická gynekologie, 2006, roč. 10, č. 5, s. 180-181, [cit. 2010-01-17]. Dostupné z:
http://www.praktickagynekologie.cz/pdf/pg_06_05_05.pdf
23. KRAJČOVIČOVÁ, R., HUDEČEK, R. Neradikální operační řešení cervikální gravidity po IVF/ET: Kasuistika. [on-line]. Praktická gynekologie, 2008, roč. 12, č. 1, s. 28-32, [cit. 2010-02-23]. Dostupné z:
http://www.praktickagynekologie.cz/pdf/pg_08_01_08.pdf
24. MACRAE, R. et al. Diagnosis and laparoscopic management of 11 consecutive cases of cornual ectopic pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, vol. 280, p. 59-64
25. VAR, T. et al. Laparoscopic conservative approach to ovarian pregnancies: two cases. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, vol. 280, p. 123-125
26. MAYMON, R. et al. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. [on-line]. Human Reproduction Update, 2004, vol. 10, no. 6, p. 515-523 [cit. 2010-04-21]. Dostupné z:
<http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/content/full/10/6/515?view=long&pmid=15375087>