



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Pavlína Ondračková

Ektopická gravidita

-

**příčiny, moderní diagnostický
a léčebný postup**

*Ectopic pregnancy – etiology, modern
diagnostic and therapeutic approach*

Diplomová práce

Praha, srpen 2009

Autor práce: Pavlína Ondračková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství
s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr Jan Drahoňovský**

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

Datum a rok obhajoby: 10. září 2009

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
1. září 2009

Pavλίna Ondračková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala mému školiteli MUDr. Janu Drahoňovskému za trpělivé vedení mojí diplomové práce.

Obsah

ÚVOD	6
1. PATOFYZIOLOGIE	7
1.1 <i>Etiopatologie</i>	<i>8</i>
1.2 <i>Lokalizace</i>	<i>10</i>
1.3 <i>Vývoj GEU</i>	<i>11</i>
1.4 <i>Rizikové faktory</i>	<i>14</i>
2. EPIDEMIOLOGIE	15
3. DIAGNOSTIKA	16
3.1 <i>Anamnéza</i>	<i>16</i>
3.2 <i>Klinické vyšetření.....</i>	<i>16</i>
3.3 <i>USG vyšetření.....</i>	<i>18</i>
3.4 <i>Laboratorní vyšetření</i>	<i>19</i>
3.5 <i>Laparoskopie</i>	<i>20</i>
3.6 <i>Diferenciální diagnostika.....</i>	<i>20</i>
4. TERAPIE	24
4.1 <i>Terapeutické možnosti</i>	24
4.1.1 <i>Observace</i>	<i>24</i>
4.1.2 <i>Farmakologická terapie</i>	<i>24</i>
4.1.3 <i>Chirurgická intervence</i>	<i>28</i>
4.2 <i>Léčebná strategie</i>	29
4.2.1 <i>Hemodynamicky stabilní pacientky</i>	<i>29</i>
4.2.2 <i>Hemodynamicky nestabilní pacientky</i>	<i>30</i>
ZÁVĚR	32
SOUHRN	33
SUMMARY	34
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	36

Úvod

Téma diplomové práce Ektopická gravidita – příčiny, moderní diagnostický a léčebný postup, jsem si vybrala z několika důvodů. Mimoděložní těhotenství patří mezi nejčastější gynekologické náhlé příhody břišní, s tímto problémem se neseťkává pouze gynekolog, musí na něj často pomyslet i chirurg či internista. Včasná diagnostika a správná terapie je zásadní jak vzhledem k mortalitě pacientek, tak i k jejich mateřské morbiditě. Navíc v posledních letech je incidence graviditas extrauterina na vzestupu.

Řekla bych, že je to téma velmi zajímavé, a doufám, že i moje diplomové zpracování této problematiky bude někomu drobným přínosem.

1. Patofyziologie

Mimoděložní těhotenství, graviditas extrauteina – GEU nebo lépe řečeno ektopické těhotenství je stav, kdy plodové vejce niduje mimo oblast sliznice děložní dutiny v lokalizaci, kde nejsou vhodné podmínky pro jeho další vývoj (omezení prostorové, nedostatečně přizpůsobené krevní zásobení, špatné podmínky pro rozvoj deciduy, ...) (3).

1.1 Etiopatologie

Na vzniku ektopické gravidity se mohou podílet příčiny anatomické, funkční a nebo se mohou tyto faktory vzájemně kombinovat. Zde je jejich výčet:

1/ Vrozené vývojové vady: hypoplazie vejcovodů, které jsou dlouhé, tenké s porušenou motilitou, dále akcesorní vejcovod, vývojové vady dělohy, zejména duplicita, septace a rudimentární děložní roh (4).

2/ Pánevní zánět (pelvic inflammatory disease – PID): zvýšená četnost PID je častější u žen s časným začátkem pohlavního života a při sexuální promiskuitě. Je prokázán přímý vztah mezi sexuálně přenosnými nemocemi (sexually transmitted disease – STD) a zánětlivým poškozením pánevních orgánů s následkem poruchy transportu oplozeného vejce nebo dokonce okluzí vejcovodů (14). V popředí je zejména infekce *Chlamydia trachomatis*. Pánevní zánět může být také způsoben např. primární apendicitidou (2).

3/ Endometrióza: zvláště její tubární lokalizace způsobuje nepříznivé morfologické změny vejcovodu peritubárními nebo intratubárními adhezemi (15). Také může zavinit situaci, kdy se plodové vejce uhnízdí v deciduálně změněném ektopickém endometriu (3).

4/ Hormonální poruchy: funkční poruchy steroid-prostaglandinových vztahů spolu s nervovými a dalšími hormonálními dysfunkcemi mohou nepříznivě ovlivnit motilitu vejcovodů, a tak zhoršovat transport oplozeného vejce (18).

5/ Pooperační stavy: operace v malé pánvi mohou dát následně vzniknout nežádoucím adhezím, které nepříznivě

ovlivňují tuboovariální vztahy, někdy i morfologii a transportní funkci vejcovodů (4).

6/ Nitroděložní tělísko (intrauterine device – IUD): je rizikovým faktorem pro vznik PID, hormonálně medikovaná tělíška mají navíc vliv na funkci uterotubární junkce (3).

7/ Asistovaná reprodukce: vznik GEU jako komplikace se nejčastěji vyskytuje při tzv. gametotransferu (GIFT) a embryotransferu (ET). GIFT je metoda, kdy z vaječnicků odebraná a následně vyšetřená vajíčka jsou během chvíle injikována spolu s množstvím spermií do vejcovodů. ET je součástí IVF (in vitro fertilizace), jde o přenos dvou až tří denních embryí přímo do dělohy (13). U této metody musíme počítat s možností retrográdního vycestování zárodku do vejcovodu. Někdy může dojít k tzv. heterotopické graviditě, kdy je současně přítomno intrauterinní i ektopické těhotenství (18).

8/ Přeputování plodového vejce: možnost oplozeného vejce přeputovat pánví do kontralaterální tuby, než kde došlo k ovulaci. Takto vzniklá časová prodleva, může způsobit ektopickou nidaci (8).

1.2 Lokalizace

Pro klasifikaci uložení ektopické gravidity je rozhodující místo její nidace. Ta je většinou na cestě mezi ovulujícím folikulem a děložní dutinou, nejčastěji v oblasti vejcovodu (2).

Tab. č. 1 Frekvence výskytu GEU podle lokalizace v procentech (2).

Lokalizace GEU hlavní typy	Podíl v %	v tom subtypy	Podíl v %
tubární	97,0	ampulární	55,0
		istmická	25,0
		fimbriární	17,0
patologická uterinní	2,2	intersticiální	2,0
		v rudimentárním rohu děložním	0,1
		cervikální	0,1
ovariální	0,5		
abdominální	0,3		

1.3 Vývoj ektopické gravidity

Ideální podmínky pro nidaci a další vývoj plodového vejce až po ukončení vývoje plodu a jeho porození poskytuje pouze normálně morfoloicky a funkčně vyvinutá děloha.

Rýhující se vejce nabývá šestý den po oplození nidační schopnosti, nejvhodnějším místem pro usídlení je děloha, avšak nidace je možná kdekoliv ve vnitřním genitálu nebo i na serózních blanách. Lytická a fermentativní aktivita trofoblastu je tak intenzivní, že si vynutí i na nenormálním místě nidace typickou těhotenskou reakci - překrvení a dilataci cév, rozvolnění pojiva a svaloviny (2). Další vývoj ektopicky nidovaného vejce závisí na místě nidace a na vitalitě trofoblastu, který svou proteolytickou aktivitou napadá okolní tkáň a jejich cévní zásobení (3).

Embryo může krátce po nidaci odumřít a být vstřebáno. Následné krvácení je pak považováno za opožděnou menstruaci. Jestliže je plodové vejce již vyvinutější a choriové klky narušily cévy okolní tkáň, může nastat krvácení do obalu vejce, které se poté odlučuje a časem se také vstřebá (18). Krvácení může být pozvolné, kdy se krevní sraženiny hromadí v excavatio rectouterina, nebo velké krvácení do břišní dutiny, kdy hrozí intraabdominální vykrvácení (8).

Téměř všechny ektopické gravidity končí v prvním trimestru těhotenství. Předpokládá se, že asi v 50 % případů po zástavě vývoje je produkt koncepce postupně resorbován (12).

Pokud se nezastaví vývoj plodu a nevyumizí aktivita trofoblastu, reaguje organismus ženy na ektopické těhotenství stejně jako na těhotenství nidované v děložní dutině, mírným

zvětšením a prosáknutím dělohy, deciduální reakcí endometria, perzistencí corpus luteum graviditatis, napětím prsou a dalšími pravděpodobnými známkami těhotenství (3).

1/ Graviditas tubaria: pro těhotenství rostoucí ve vejcovodu platí, že se průběh liší podle místa nidace ve vztahu jak k podélné ose vejcovodu tak i k mezosalpingu a ke slizničním řasám tuby. Základní dělení rozlišuje tubární těhotenství na fimbriální, ampulární a istmické (3). Lokalizace bazotropní mezosalpingeální má v porovnání s ostatními tubárními GEU nejlepší podmínky pro výživu plodového vejce. To v tomto případě může prorůst mezi listy plica lata a nazýváno je pak jako graviditas tubaria intraligamentosa. Při arozi cév je toto těhotenství komplikováno silným krvácením. Tubární gravidita může mít tedy několikerý průběh (4).

a/ Graviditas tubaria intacta se zpočátku vyvíjí bez varovných příznaků, postupně dilatuje lumen vejcovodu a zároveň oslabuje jeho stěnu. Vzácně trvá déle než osm týdnů, většinou okolo šestého týdne přechází v jinou z následujících forem (8).

b/ Abortus tubarius, odumřelé těhotenství z ampulární části vejcovodu je vypuzováno do dutiny břišní, krvácení je mírné, vytváří se tzv. tubární mola s klinickým obrazem hematocele retrouterina, peristaltika vejcovodu je pociťována jako křeče v podbřišku (2).

c/ Graviditas tubaria rupta, vzniká náhle, často bez prodromálních příznaků, podle intenzity krvácení vzniká různě rychle hemoperitoneum, anémie a šokový stav (4). Bolest v podbřišku je ostrá a prudká, v jednom místě bez iradiace nebo

při pokročilém hemoperitoneu může vystřelovat do ramene a pod lopatku jako tzv. frenikový příznak (18).

2/ Graviditas uterina pathologica: těhotenství je sice lokalizováno v děloze, ale mimo dutinu děložní. Jeho průběh a následky mohou být stejné nebo spíše ještě horší než u skutečné extrauterinní gravidity (1).

a/ Graviditas cervicalis, plodové vejce se implantuje do cervikální sliznice a nezasahuje do děložní dutiny, podmínky pro jeho růst jsou velmi nepříznivé. Takové těhotenství často probíhá jako potrat se závažným krvácením. Nepoznaná cervikální gravidita někdy překročí i stáří 12 týdnů a představuje pro ženu vitální nebezpečí (20).

b/ Graviditas interstitialis či angularis označuje těhotenství v děložním rohu. Protože je chráněno pevnou vrstvou myometria, praská často až po 12. týdnu gravidity. Jde o velmi závažný stav, který může skončit i hysterektomií (2).

c/ Graviditas intramuralis, je stav, kdy blastocysta hnízdí v jizvě po císařském řezu v myometriu. Terapie musí být také operační (5).

d/ Gravidita v rudimentárním rohu děložním či v děložním divertiklu jsou velmi neobvyklé, avšak je dobré je alespoň zmínit (18).

3/ Graviditas ovarica: oplozené vajíčko se může usídlit přímo ve folikulu (graviditas ovarica endofollicularis) nebo na povrchu vaječníku (graviditas ovarica superficialis). Pro nedostatečnou výživu obvykle brzo odumírá, někdy se ale může trofoblast rozšířit i na okolní orgány a dát tak vzniknout graviditě tuboovariální nebo abdominoovariální (3).

4/ Graviditas abdominalis: primárně vzniká vzácně, když se plodové vejce uhnízdí na peritoneu. Má zde relativně příznivé podmínky, většinou ale dojde k regresi pro nedostatek živin a poté může nastat tzv. mumifikace nebo se vytvoří ukládáním vápených solí lithopaedion, či po zinfikování vzniká absces (3). Ojedinele byly popisovány případy, kdy se plod vyvíjel v plodových obalech volně v břišní dutině do velikosti donošeného plodu, byl ale většinou zmalformován tlakem okolních orgánů, placenta široce nasedala na omentum, mesenterium a peritoneum (4). Přestože je možné abdominální graviditu donosit, při zjištění této diagnózy těhotenství ukončujeme pro vysokou mateřskou úmrtnost, perinatální mortalitu a morbiditu (3).

1.4 Rizikové faktory

Za vysoce rizikové faktory pro vznik GEU považujeme tubární patologie s nejrůznější etiologií (PID, STD, endometriosis, vývojové anomálie), stavy po chirurgických zákrocích na vejcovodech, sterilizace či GEU v anamnéze (18).

Středně vysoké riziko přináší promiskuita, infertilita a s ní spojené vyšetřovací a terapeutické metody asistované reprodukce (15).

Nízké riziko pro vznik GEU obnáší pánevní břišní chirurgie, poševní výplachy, začátek sexuálního života před 18. rokem věku a kouření cigaret (15,18).

2. Epidemiologie

Graviditas extrauterina je nejčastější náhlou náhodou břšní v gynekologii. Postihuje především ženy mezi 20 – 30 rokem věku, ale může k němu dojít samozřejmě během celého období fertilního věku ženy (2). GEU je jednou z příčin mateřské úmrtnosti, a to v důsledku mylné nebo pozdě stanovené diagnózy. Letalita je udávána jako 1 ‰ všech ektopických gravidit (18).

Ektopicky niduje blastocysta přibližně v 0,5 – 1 % všech gravidit se zvyšující se tendenci v posledních letech (18). Dříve se udávala incidence ektopické gravidity 1 : 200 – 250 všech těhotenství, v současné době literatura uvádí podstatně častější výskyt 1 : 80 – 150 (15).

Příčin tohoto vzestupu je několik, za nejvýznamnější je považován vzestup incidence pohlavně přenosných chorob, zejména chlamydiových infekcí. I přes antibiotickou terapii, může dojít k obstrukci tuby (8). Dále je to nárůst laparoskopických operací v malé páni a zavádění nitroděložních tělísek, která jsou rizikovým faktorem pro vznik zánětu. Mezi viníky se uvádí i hormonální perorální antikoncepce, která snižuje motilitu tubárního epitelu, avšak pro vysokou antikoncepční účinnost je toto riziko minimální (3). Významnou měrou se ale na nárůstu incidence mimoděložního těhotenství podílí také zvyšování výskytu endometriózy, plánování těhotenství do vyššího věku, kdy se zároveň zvyšují i rizikové faktory GEU (1), dále pak některé metody asistované reprodukce - in vitro fertilizace s embryotransferem (13). Svůj důležitý podíl na statisticky zjištěné rostoucí incidenci GEU má také přesnější a

časnější diagnostika, kdy jsou zachycena i taková mimoděložní těhotenství, která by jinak spontánně regredovala (17).

3. Diagnostika

Diagnostika mimoděložního těhotenství může být obtížná, zvláště u nenarušené gravidity, kdy nenacházíme známky hemoperitonea. Stanovíme ji na základě anamnestických údajů, klinických příznaků, gynekologického vyšetření a pomocí laboratorních a paraklinických vyšetření (1).

3.1 Anamnéza

Pátráme zejména po gynekologických zánětech, předchozí nebo současné nitroděložní antikoncepci, předchozím mimoděložním těhotenství, operačním zákroku na vejcovodech, apendektomii, metodách asistované reprodukce. Důležitý je údaj o termínu poslední menstruace, její vynechání nebo opoždění, časté je nepravidelné krvácení či špinění, naznačeny jsou i těhotenské příznaky (6).

3.2 Klinické vyšetření

Bolesti břicha, přesněji bolest v podbříšku se vyskytuje až v 90% případů, u neporušené rostoucí gravidity je způsobena distenzí tuby a je většinou popisována jako nespecifická tupá bolest na postižené straně. V případě tubárního abortu jde o křečovitou bolest způsobenou peristaltikou vejcovodu a při postupném vývoji hemoperitonea i iritací pánevní pobřišnice. Ruptura tuby bývá doprovázena náhlým vznikem prudké bolesti

v podbřišku téměř vždy spolu s další symptomatologií hemoperitonea a hemoragického šoku (1, 7).

U gynekologického vyšetření je v zrcadlech naznačena lividita děložního hrdla, může být zakrvavělý výtok a při výraznějším hemoperitoneu vyklenutá zadní poševní klenba (3).

Při vaginálním palpačním vyšetření bývá děloha měkká prosáklá, lehce zvětšená, ale méně než by odpovídalo délce amenorhey. V místě adnex bývá na postižené straně měkká pastózní protáhlá rezistence síly jednoho až dvou prstů, bolestivá na pohmat. Při přítomnosti krve v břišní dutině se více či méně vyklenuje zadní poševní klenba nahromaděnou krví v Douglasově prostoru a tato oblast je také bolestivá (3). Tradiční metodou bývala punkce Douglasova prostoru – kuldocentéza, k potvrzení přítomnosti krve v peritoneální dutině. V době ultrazvuku a rutinně používané laparoskopie pozbývá na významu (1).

V urgentním stavu lze prokázat známky hemoperitonea, břicho je vzedmuté, palpačně bolestivé s náznaky peritoneálního dráždění. Poklepově je možné zjistit volnou tekutinu v břišní dutině. U štíhlých žen může být patrný Cullenův příznak, modravé zbarvení kůže v oblasti pupeční jamky nebo v herniích (2). Dále můžeme pozorovat snížení, vyklenutí a bolestivost zadní poševní klenby způsobené také hemoperitoneem, při palpaci krevní koagula vyvolávají dojem tření či hnětení tajícího sněhu. Tento vjem je nazýván jako Solovjevův příznak (18). Někdy se může objevit Oehleckerův příznak, projev hemoperitonea vzniklý drážděním nervus phrenicus v horizontální poloze, projevující se jako bolest vystřelující pod lopatku nebo do ramene. Vyskytuje se i Herzfeldův a Myelanův příznak, nucení na močení a rektální tenesmy (4,18). V závislosti

na rychlosti a masivnosti vnitřního krvácení se rozvíjí hemoragický šok, klesá krevní tlak, puls se zrychluje, je nitkovitý či nehmatný, objevuje se dušnost, může dojít ke smrti (3).

3.3 USG vyšetření malé pánve

Sonografický dvojrozměrný B-obraz v reálném čase s možností dopplerometrie patří spolu s vyšetřením hCG a laparoskopí k nejdůležitějším vyšetřením v diagnostice GEU (1). Týden po vynechání menses při sérových hladinách beta hCG 1500 IU/l by mělo být bezpečně sonograficky prokazatelné intrauterinní těhotenství. Je-li tato hladina vyšší a dutina děložní je prázdná, resp. v děloze se zobrazuje vysoké endometrium nebo i tzv. pseudogestační váček, avšak bez přítomnosti plodu, jedná se téměř ve všech případech o GEU. Pseudogestační váček se vyskytuje v 10 – 20 % případů GEU, je to centrálně uložený hypoechogenní prostor s jedním echogenním lemlem, jehož podkladem je kolekce tekutiny v děložní dutině. Můžeme spatřit i dilatovaný vejcovod či adnexální tumor, extrauterinní srdeční akci embrya a při krvácení do břišní dutiny i volnou tekutinu v Douglasově prostoru. Intaktní GEU lze vaginální sondou diagnostikovat při velikosti 1 cm (6, 7). Pomocí vaginální sondy také můžeme dopplerometricky měřit i průtok v nutritivních cévách, kdy snížená rezistence v cévách a tím i zvýšený diastolický průtok jsou důvodným podezřením na možnost extrauterinní gravidity (1). Raritní typy GEU jako gravidita abdominální či heterotopická však stále mohou činit diagnostické problémy (18).

Tubární graviditu lze diagnostikovat i pomocí hysterosalpingografie, díky mnohým přednostem a širokému využití USG pozbývá tato metoda významu (2).

USG vyšetření má pro stanovení GEU v publikovaných údajích senzitivitu 96%, specifitu 88% a pozitivní prediktivní hodnotu 89% (18).

3.4 Laboratorní vyšetření

Stanovení beta podjednotek hCG - hormon hCG je lidský choriový gonadotropin, k jeho syntéze dochází už v době implantace plodového vejce, kdy se trofoblast blastocysty diferencuje v syncytiotrofoblast a cytotrofoblast. HCG je produkován syncytiotrofoblastem a objevuje se v krvi a následně i v moči již 9. – 11. den po koncepci. Mezi 3. – 9. gestačním týdnem hladina gonadotropinů exponenciálně stoupá a dosahuje maxima v 10. týdnu 40 – 220 000 IU/l. Koncentrace hCG odráží vitalitu trofoblastu a prosperitu plodového vejce. Protože ektopicky nidovaná gravidita nemá zpravidla vhodné podmínky k růstu, bývají hladiny hCG sice pozitivní pro těhotenství, avšak nedosahují hodnot, které by odpovídaly délce amenorey (3, 18). Stanovení je kvalitativní nebo semikvantitativní. Semikvantitativní tzv. one step testy jsou založeny na imunoenzymatických metodách (ELISA), provádějí se z moči a jejich citlivost je od 50 IU/l, přičemž této hladiny je dosaženo již v období první vynechané menstruace po gestaci. Tento těhotenský test přináší informaci pouze o tom, zda je žena gravidní a v případě ektopického těhotenství má pouze orientační význam (1). Signifikantnější a citlivější je kvantitativní stanovení beta hCG z krevního séra metodou RIA. Využívá se především informací o dynamice nárůstu hladin sledovaného hormonu. Během 3. až 6. gestačního týdne mluvíme o tzv. doubling time, kdy nárůst hCG je tak enormní, že za 1,4 – 2 dny dosahují jeho hladiny dvojnásobku původní hodnoty (1). Po ukončení 6. týdne se doubling time prodlužuje, ale stále platí, že pomalý nárůst nebo

stagnace jsou typické pro abnormální gravidity. U abnormálních výsledků musíme diferenciatně diagnosticky uvažovat o intrauterinním zamklém těhotenství, o proběhlém potratu s reziduy či jen o pozdějším termínu otěhotnění (12). Takovéto sledování dynamiky hladin gonadotropinů je možné pouze u hemodynamicky stabilních pacientek, při rozvoji klinické symptomatologie je nutné vzniklou situaci akutně řešit (3).

Stanovení progesteronu – progesteron určený RIA metodami může přinést informace o viabilitě gravidity, kdy hladiny nad 35ng/l svědčí pro viabilitu a hodnoty pod 5 ng/l vypovídají o nonviabilitě těhotenství (1). Toto vyšetření může mít pouze pomocný význam, jelikož i u některých normálně se vyvíjejících těhotenství se mohou vyskytovat abnormální výsledky (18).

3.5 Laparoskopie

Laparoskopie má v diagnostice i v léčbě GEU prioritní úlohu. Umožňuje nejen definitivní potvrzení diagnózy, ale zároveň i následné endoskopické operační řešení. Přímou vizualizací orgánů malé pánve zjistíme přesnou lokalizaci ektopického těhotenství, rozeznáme změny na tubách i v počátečním stádiu tubárního těhotenství, stav druhého vejcovodu, případně i přítomnost hemoperitonea (1, 2).

3.6 Diferenciální diagnostika

Než stanovíme správnou diagnózu, je potřeba pomyslet i na jiné stavy spojené s krvácením do břišní dutiny, jiné gynekologické náhlé příhody břišní a náhlé příhody břišní, zánětlivé afekce (1).

1/ Stavy spojené s krvácením do břišní dutiny, zejména ruptura folikulární či korpusluteální ovariální cysty, se vyznačují negativitou těhotenského testu a ani USG nepotvrdí graviditu v děloze ani okolí, avšak anemizace a přítomnost volné tekutiny v dutině pánevní jsou indikací k laparoskopii (2, 3).

2/ Stavy s příznaky připomínající GEU, sem počítáme spontánní abortus hrozící, kdy na rozdíl od GEU děloha velikostí odpovídá stáří gravidity, chybí pozitivní palpační nález v okolí dělohy, USG prokáže intrauterinní vitální těhotenství a hCG dosahuje vyšších hodnot než u GEU. Proběhlý spontánní abortus, palpačně je děloha mešší než by odpovídalo délce amenorey, děložní hrdlo je dilatované, není pozitivní nález v okolí dělohy, USG nenalezne hemoperitoneum ani plodové vejce, hodnoty hCG rychle klesají. Nitroděložní těhotenství zamklé, plodové vejce je odumřelé, někdy i odloučené, není však dělohou vypuzené. Žena začne po určité době krvácet, je unavená, trpí nechutenstvím a má zvýšené teploty jako projev intoxikace při vstřebávání tkání plodového vejce (1, 7). Dále sem můžeme započítat i těhotenství heterotopické. Na tuto nebezpečnou komplikaci musíme pomýšlet i přesto, že je za normálních podmínek poměrně vzácná, její incidence ale stoupá při metodách asistované reprodukce (13, 18).

3/ Zánětlivé stavy, adnexitida nebo jiné pánevní infekce, jsou doprovázeny febriliemi, palpační nález bývá nejednoznačný, avšak USG vyšetření i těhotenský test jsou negativní, rovněž chybí i porucha menstruačního cyklu. Akutní apendicitida může v některých případech připomínat GEU, má ale svoje diagnostická vodítka (2, 6).

4/ Torze adnex je druhou nejčastější náhlou příhodou břišní v gynekologii. Může dojít k torzi pohyblivého ovariálního tumoru či jinak patologicky změněných adnex, k torzi stopkatého myomu nebo i zdravých vejcovodů. Stočením cév ve stopce dojde k utlačení žilního odtoku s následným městnáním, otokem a krvácením, nebo je zastaven i tepenný přívod a dochází k ischemizaci, nekrotizaci a zánětlivé reakci na pobřišnici, která může vyústit v šokový stav. Obraz klinicky velmi připomíná průběh prasklého GEU. Torze ovaria či vejcovodů jsou indikací k operační revizi, podle nálezu a celkového stavu buď laparoskopické nebo laparotomické (2).

5/ Endometriosis je benigní estrogen-dependentní progresivní onemocnění postihující zejména ženy v reprodukčním věku a vážně postihující jejich zdraví. Je definována přítomností funkčních endometriálních žláz a stromatu mimo jejich obvyklou lokalizaci v děložní dutině, nejčastěji na ovariích, vejcovodech, děložních vazech, pánevním peritoneu a rektovaginálním septu, vzácněji i v laparotomických jizvách, herniích, na střevních kličkách, močovém měchýři a zevních rodidlech (2). K typickým projevům patří kromě cyklické pánevní bolesti, sekundární dysmenorea a dyspareunie také porucha plodnosti. Zároveň je endometriososa považována za jednu z mnohých příčin vzniku GEU. Z anamnézy a palpačního vyšetření můžeme vyslovit pouze podezření, ale stanovit diagnózu lze až na základě vizualizace nebo biopsie. V anamnéze je vyjádřena cykličnost symptomů, při gynekologickém vyšetření může být poznat zvětšená a bolestivá děloha, někdy i retrovertovaná v různých stádiích fixace, bolestivé zduření v zadní poševní klenbě, citlivost a uzlíkovitá zduření na postižených vazech, či cysticky postižená ovaria. USG může

prokázat cystické formace. Laboratorně jsou zvýšeny hodnoty CA-125 (3, 4). Laparoskopie umožňuje odběr biopsie a zároveň je považována za nezbytnou pro potvrzení diagnózy. Léčba je buď medikamentózní, chirurgická nebo kombinovaná. Hlavním cílem farmakologického přístupu je zastavit cyklické přeměny endometria a převést jej do atrofického stadia. K tomu využívá progestiny, estrogen-gestagenní kombinaci, danazol jako syntetický derivát testosteronu a analoga GnRH. Konzervativní chirurgie je postavena na excizích, exstirpaci cyst a rozrušování srůstů, při výkonech se uplatňuje elektrokoagulace či laserová vaporizace. U neplodných žen je nezbytné využívat mikrochirurgické metody. Většina výkonů se provádí laparoskopicky. Radikální chirurgie je založena na abdominální hysterektomii a bilaterální adnexetomii. Kombinovaná, mnohdy vícefázová léčba zahrnuje předoperační nebo pooperační hormonální léčbu ke zmenšení předoperačního rozsahu ložisek nebo k nápomocnému odstranění zbytkových mikrofokusů (2).

4. Terapie

Terapii můžeme dělit na chirurgickou a medikamentózní. Chirurgickou léčbu rozlišujeme na laparotomickou a laparoskopickou, medikamentózní pak na systémovou a lokální. Při léčbě mimoděložního těhotenství se řídíme především celkovým stavem pacientky, dále lokálním nálezem, paritou a věkem. Bereme pochopitelně ohled na požadavek ženy zachovat reprodukční funkce (3).

4.1 Terapeutické možnosti

4.1.1 Observace

Pro vyčkávací strategii se lze rozhodnout pouze v případě, že pacientka je hemodynamicky stabilní, bez ruptury vejcovodu či krvácení do dutiny břišní, dále koncentrace hCG je nižší než 1000 IU/l s klesající tendencí a při sonograficky ověřeném nálezu gestačního váčku menšího než 35 mm bez přítomnosti srdeční akce (17). Vyčkávací strategie je také vhodná v rámci diferenciální diagnostiky časného spontánního abortu při nejednoznačném sonografickém nálezem. Nutnou podmínkou je naprostá compliance pacientky a její souhlas s kontrolami minimálně každé dva dny (1).

4.1.2 Farmakologická terapie

Možnost léčit GEU medikamentózně se nabízí pouze při velmi včasné diagnóze. Potencionálními výhodami jsou – vyhnutí se chirurgickému zákroku a jeho případným komplikacím, zachování průchodného a funkčního vejcovodu v případě tuhární gravidity a nižší finanční náklady na léčbu (17). Nezastupitelná je farmakoterapie v případech cervikální GEU,

kteřá poskytuje pacientkám značnou šanci na zachování reprodukční schopnosti. Stejně tak při vzácných abdominálních GEU je v některých případech pro riziko masivního krvácení při chirurgickém zákroku volena farmakologická léčba (18). Nevýhodami konzervativní léčby jsou samozřejmě nežádoucí účinky použitého léku a komplikace spojené s jeho aplikací, delší doba léčby – až 7 týdnů, potřeba opakovaných kontrol a krevních odběrů a s tím související nutnost vysoké úrovně spolupráce pacientky se zdravotnickým zařízením (9). Dále pak existuje možnost selhání konzervativní léčby s následnou nezbytností podstoupit chirurgický zákrok (17).

Jak již bylo zmíněno v úvodu této kapitoly, lze použít jak léčbu systémovou, tak i lokální. K celkovému podání je možno použít chemoterapeutika metotrexát či aktinomycin D, prostaglandiny, antiprogesteron RU486 či rostlinné abortivum Trichostatin. Lokálně lze instalovat hypertonické roztoky glukózy či KCl nebo opět chemoterapeutikum metotrexát (9, 19).

Jediným standardizovaným lékem v této indikaci je zatím metotrexát, antimetabolit kyseliny listové s cytostatickým, imunosupresivním a protizánětlivým účinkem (9). Metotrexát působí v cyklu kyseliny listové jako inhibitor dihydrofolát reduktázy a zároveň blokuje thymidylát syntetázu, která katalyzuje tvorbu thymidinu nezbytného pro syntézu DNA, čímž zapříčiní odúmrtí postižené buňky. Obecně citlivější na účinky methotrexátu jsou aktivně proliferující tkáně, jako jsou maligní, hematopoetické, slizniční a fetální buňky. Díky tomu je léčba metotrexátem spojena s řadou nežádoucích účinků, zejména stran hematopoetického a imunitního systému, gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Mezi nejčastější nežádoucí doprovodné jevy patří ulcerativní stomatitida,

leukopenie, nauzea a gastrointestinální obtíže, nevolnost, nepřiměřená únava, třesavka a horečka, závrať, snížená odolnost k infekcím, hepatotoxicita, nefrotoxicita a fotosenzitivita (23). Při terapii ektopické gravidity jsou dávky chemoterapeutiky poměrně nízké a nežádoucí účinky, které se vyskytují přibližně v 5 %, jsou většinou mírné (17).

Pro zahájení léčby metotrexátem je nutný informovaný souhlas pacientky. Terapeutický plán se může řídit jedno či více dávkovými schématy. Jednodávkový režim má méně nežádoucích účinků, ale zároveň je i méně účinný, úspěšnost se pohybuje kolem 71%, při použití dvou dávek roste až k 94% (10, 17). Nejčastěji se přistupuje k jednorázovému podání, kdy se aplikuje 50mg/m² i.m., dále se opakovaně sledují hodnoty hCG a klinický stav pacientky, vyšetřuje se krevní obraz, jaterní enzymy a biochemické markery funkce ledvin. V případě, že nedochází k poklesu koncentrace hCG nebo dokonce pokračuje nárůst jeho hodnot, je třeba podání farmaka opakovat ve stejné dávce, tak aby koncentrace hCG klesla do 48 hodin od podání alespoň o 15%. Poté ještě kontrolujeme hodnoty hormonu každý týden dokud neklesnou k fyziologickým mezím (1, 10).

Asi nejdůležitějším momentem správné farmakologické terapie GEU je její racionální, uvážlivá a správná indikace! Pacientka musí být hemodynamicky stabilní, musí být s jistotou vyloučena ruptura vejcovodu i krvácení do dutiny břišní, hodnoty hCG by měly být nižší než 1 500 IU/l, plodové vejce nesmí být ve svém největším rozměru větší než 35 mm a nesmí být přítomna akce srdční dle sonografie (1, 17). Dále pak pacientka musí být schopna i ochotna tuto terapii podstoupit a podepsat informovaný souhlas. Je nutné zohlednit její zdravotní stav, případné interní choroby a kontraindikace užití metotrexátu, jako

jsou např.: heterotopická gravidita, špatný výživový stav pacientky, zhoršená funkce ledvin nebo jater, hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytémie, anémie, abúsus alkoholu a přecitlivělost na přípravek. Musí být brán zřetel na lékové interakce metotrexátu s ostatními farmaky, jako jsou např.: nesteroidní antiflogistika, organické kyseliny a diuretika, která zvyšují toxicitu chemoterapeutika a zhoršují jeho vylučování ledvinami. Dále je třeba vyloučit všechny látky, které vytěsňují metotrexát z vazby na plazmatické proteiny a tím zvyšují jeho volnou frakci v plazmě. Také antibiotika ovlivňující farmakokinetiku metotrexátu a nevhodnost užití s jinými nefrotoxickými či hepatotoxickými léky. Vitamínové preparáty obsahující kyselinu listovou mohou snižovat účinnost metotrexátu a naopak folátová deficience zvyšuje jeho toxicitu (19, 23).

Přímá injekční aplikace metotrexátu, buď laparoskopicky či transvaginálně pod ultrasonografickou kontrolou, umožňuje dosažení vyšších koncentrací účinného léku v gestačním váčku a zároveň maximálně snižuje výskyt jeho nežádoucích účinků (1). Avšak nevýhodami této techniky je především vysoké riziko perzistence GEU, které dosahuje až 35%, dále pak obnáší všechna negativa související s operačním výkonem (9).

Metotrexát lze také použít jako doplněk chirurgické léčby GEU v případech, kdy v důsledku nekompletního vyjmutí trofoblastické tkáně přetrvávají hodnoty hCG v séru. Rizikovými faktory tohoto stavu jsou GEU řešená konzervativním operačním přístupem v případech, kdy je gestační váček menší než 20 mm, předoperační hladiny hCG vyšší než 3 000 IU/l a implantace plodového vejce mediálně k salpingotomii. Profylaktická

pooperační léčba v těchto případech obnáší jednu aplikaci metotrexátu v dávce 1 mg/kg (19).

4.1.3 Chirurgická intervence

Je v dnešní době tzv. „zlatým standardem“ v terapii mimoděložního těhotenství. Umožňuje diagnostiku i definitivní řešení. Přístup může být laparotomický i laparoskopický. Laparotomie je na místě u akutních stavů, při hrozícím či rozvíjejícím se hemoragickém šoku, kdy je nejdůležitější rychlost zásahu. Dále je také laparotomický přístup vhodný při terapii některých abdominálních, inetrsticiálních a intramurálních lokalizací GEU (2). V ostatních případech, pokud je mimoděložní těhotenství diagnostikováno včas, je možné operovat laparoskopicky. Hlavní výhodou chirurgického zákroku je vysoké procento úspěšnosti a možnost vizuálně, případně i palpačně zhodnotit stav orgánů v malé pánvi (3). Při laparoskopii jsou dalšími pozitivy relativně krátká doba operace i hospitalizace a poměrně nízké riziko komplikací. Nevýhodami jsou obecně rizika celkové anestezie a rizika související s břišní a pánevní chirurgií. Dalšími negativy jsou při radikálním zákroku ztráta postiženého vejcovodu, při konzervativních postupech riziko srůstů, přičemž obojí může vést k opakované mimoděložní graviditě či infertilitě. Po konzervativní chirurgické terapii může také dojít k tzv. perzistujícímu GEU, kdy ve vejcovodu zůstane životaschopný trofoblast, což je stav vyžadující další terapii (19).

4.2 Léčebná strategie

4.2.1 Hemodynamicky stabilní pacientky

V těchto případech se k léčbě přistupuje plánovitěji, pacientka může mít částečnou nebo úplnou předoperační přípravu a lze operovat laparoskopicky. Rozsah výkonu je dán lokalizací gravidity a mírou destrukce okolních orgánů s maximální snahou o zachování fertility (3).

Graviditas ectopica cervicalis: dnes se díky časně diagnóze s pomocí USG spíše setkáváme s formami neakutními se zachovalou cervikální graviditou. U těchto forem, zvláště u pacientek s dalšími reprodukčními plány, dáváme přednost konzervativnímu postupu s lokální nebo systémovou aplikací různých preparátů (20). Při silném akutním krvácení nebo selhání konzervativní terapie volíme chirurgický přístup, jehož základem je hysterektomie bez adnexektomie (19).

Graviditas ectopica uterina interstitialis, intramuralis seu cornualis: většinou je volen přístup laparotomický, ale laparoskopie je také možná. Výkonem je pak resekce děložního rohu nebo rudimentárního děložního rohu (2).

Graviditas ectopica tubae uterinae Fallopii: u klinicky stabilních pacientek je při intaktní graviditě nebo i po ruptuře tuby indikována laparoskopie(1). Nejčastějším operačním výkonem je salpingektomie, ale možná je i resekce postižené části vejcovodu (vzhledem k možné budoucí implantaci plodového vejce v pahýlu vejcovodu je však nevhodná). Důležitá je dokonalá evakuace krve a krevních sraženin zvláště z podbrániční oblasti jako prevence infekčních pooperačních komplikací s tvorbou abscesů. V případě kompletního tubárního abortu je metodou volby evakuace hemoperitonea s vizuální kontrolou distální části vejcovodu (2). Podobně je

možné i dokončení tubárního abortu vyjmutím retinované části plodového vejce kleštěmi, metodou volby je stejně tak i salpingektomie nebo resekce vejcovodu. Při intaktní ektopické graviditě v ampule nebo infundibulu je možné situaci řešit lineární incizí antimezosalpingeální stěny vejcovodu (salpingotomie), plodové vejce se poté spontánně uvolní či ho operátor extrahuje klíšťkami (1). V případě ruptury distální části tuby je možné stavět krvácení z postižené oblasti a revidovat lumen vejcovodu (11). Metodou volby je i přesto v obou výše uvedených případech salpingektomie. Salpingektomie je považována za radikální operační výkon, kdežto incize je považována za výkon konzervativní. Konzervativní operace na tubě přinášejí větší riziko opakování GEU, proto se dnes s ohledem na možnosti asistované reprodukce preferuje salpingektomie (3).

Graviditas abdominalis: plodové vejce niduje nejčastěji na pobřišnici resp. omentu a v těchto případech je indikováno laparotomické řešení (3). Pokud malá a intaktní gravidita hnízdí na mezenteriu je pro riziko krvácení ponechána in situ a aplikací prostaglandinu nebo metotrexátu do plodového vejce je navozeno odumření, odloučení a posléze resorpce gravidity (19). V ideálním případě je možné výkon provést bez laparoskopie, pouze pod USG kontrolou (9).

4.2.2 Hemodynamicky nestabilní pacientky

Jde o pacientky v klinicky nestabilním stavu, v hemoragickém šoku, s hemoperitoneem.

Léčba spočívá ve zvládnutí hypovolemického šoku a současné kauzální terapii, rychlé zástavě krvácení. Při přijetí na ambulanci je potřeba kromě základních nezbytných vyšetření jako je vyšetření ultrazvukem k potvrzení GEU a hemoperitonea

také zajistit dva vstupy do cévního řečiště a bez prodlení podat krystaloidní roztoky. Zároveň je nutné provést odběry krve k základnímu laboratornímu vyšetření krevního obrazu, mineralogramu a srážlivosti krve. Pacientku je třeba monitorovat ohledně hodnot krevního tlaku a tepové frekvence a co nejrychleji transportovat na operační sál a provést operaci samotnou. Chirurg volí takový operační přístup, aby byl co nejrychlejší, nejjednodušší a aby se také pokud možno dal rozšířit při zjištění jiné příčiny krvácení než původně očekávané GEU. Z těchto důvodů je nejvýhodnější dolní střední laparotomie (2). V případě graviditas ectopica tubaria je výkonem salpingektomie, při graviditas ectopica ovaria resekce ovaria nebo ovairektomie, resekce děložního rohu při graviditas ectopica interstitialis a graviditas ectopica cum cornu rudimentario uteri, případně hysterectomia abdominalis sine adnexetomia při cervikální graviditě. K laváži peritoneální dutiny, event. arteficiálnímu ascitu je doporučován Ringer laktát. Pooperačně je pacientka léčena a sledována na jednotce intenzivní péče (3).

Závěr

Mimoděložní těhotenství je nejčastější gynekologickou náhlou příhodou břišní. Navíc v posledních letech její incidence stoupá. K tomuto stavu dochází až v 0,5–1 % všech gravidit. Její včasná a správná diagnóza je naprosto zásadní vzhledem k dopadům na morbiditu a mortalitu pacientek. Letalita je udávána jako 1‰ všech GEU (18), což zapříčiňuje přibližně 10 až 15 % z celkového počtu úmrtí matek v prvním trimestru těhotenství (17). V 90% případů úmrtí se jedná o hemoragický šok.

Na ektopickou graviditu je třeba myslet vždy u každé ženy ve fertilním věku, která přichází s bolestí v podbřišku a krvácením, ale i s jinými příznaky, které mohou připomínat známky těhotenství nebo obraz rozvíjející se náhlé příhody břišní. Správná diagnóza se opírá zejména o anamnestické údaje, klinické, opakované ultrasonografické a biochemické vyšetření – zejména stanovení titru hCG. Terapeutický přístup je aktivní a řešením je nejčastěji laparoskopický výkon s odstraněním patologicky nidovaného plodového vejce většinou spolu s postiženým vejcovodem.

Souhrn

Ektopická gravidita je nejčastější náhlou příhodou břišní v gynekologii. K tomuto stavu dochází na základě patologické nidace oplodněného vejce, nejčastěji ve vejcovodu. Agresivním růstem gestačního váčku dochází k rozrušování okolních struktur a hrozí prudké a rozsáhlé intraabdominální krvácení. Mortalita na tuto diagnózu se pohybuje okolo 1‰. Rizikovými faktory rozvoje GEU jsou především všechny tubární patologie, pánevní zánětlivé onemocnění, sexuálně přenosné choroby, zavedené nitroděložní tělísko, metody asistované reprodukce, endometrióza a další. Diagnóza musí být stanovena co nejrychleji. Opírá se o anamnestické údaje, jako jsou nepravidelnost menstruace či přítomnost rizikových faktorů, a klinické vyšetření. Mohou být přítomny známky pravděpodobného těhotenství nebo příznaky krvácení, hemoperitoneum, tachykardie, nitkovitý puls atd. Diagnosticky nejcennější je ale vyšetření ultrasonografické a biochemické stanovení sérových hodnot hCG. Na základě všech údajů je nutno GEU vyloučit či potvrdit a co nejrychleji řešit. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba zvážit jiné stavy spojené s krvácením do břišní dutiny, zánětlivé afekce, možnost patologie intrauterinního těhotenství a torzi adnex. Terapeutických možností je mnoho, přednost se ve většině případů dává laparoskopické salpingectomii. V současnosti je tento přístup považován za metodu pro pacientku nejvýhodnější a s nejmenším rizikem komplikací.

Zásadním momentem je především na možnost GEU pomyslet, a to nejen na gynekologické ambulanci, ale i na interní či chirurgické, kde se pacientka i s touto diagnózou může ocitnout.

Summary

Ectopic pregnancy is the most common acute abdomen in gynecology. This affection is any pregnancy in which the fertilized ovum implants outside the intrauterine cavity, most frequently in fallopian tube. Trophoblastic tissue of conceptus grows up aggressively and it causes a lesion surrounding organs and acute and massive intraabdominal bleeding is imminent. Ectopic pregnancy mortality rates is about 1‰. Risk factors are especially all of fallopian tube pathology, pelvic inflammatory disease, sexually transmitted diseases, using intrauterine device, methods of assisted reproductive technology, endometriosis, etc. Diagnosis has to be determined very fast. It results from anamnestic dates, like a irregular menstrual period or when the risk factors are present, and physical examination, it could be sings of pregnancy or sings of intraabdominal bleeding there. But most important for diagnosis are repeated ultrasonography examination and biochemical determination of the serum hCG level. Based on all of these informations it is absolutelly necessary to verify or eliminate ectopic pregnancy diagnosis quickly and the current situation has to be resolved. As a differential diagnosis should be mention any affection with intraabdominal bleeding, inflammatory processes, intrauterine pathological gravidity or torsion of ovary. There is a lot of therapeutic possibilities, but in most cases is preferred salpingectomy by laparoscopy. Today it is thought as a best therapy method, which is low-risk and has important advantages.

The most important moment is in particular the thinking about the possibility of ectopic pregnancy. But not only at the

gynecological surgery, but also at medical department or surgery department can a patient with that diagnosis appear.

Použitá literatura

1. Lozeau, A. M., Potter, B. Diagnostika a Léčba mimoděložního těhotenství. *Gynekologie po promoci*, 2006, roč. 6, s. 6-10.
2. Citterbart, K. a kol. *Gynekologie*. Galén, 2001. 277s. ISBN 80-7262-094-0.
3. Zwinger, A. et al. *Porodnictví*. Galén, 2004. 532s. ISBN 80-7262-257-9.
4. Čech, E. a kol. *Porodnictví*. Grada ,1999
5. Kučera, E., Křepelka, P., Krofta, L., Feyereisl, J. Ektopická gravidita v jizvě po císařském řezu. *Česká gynekologie*, 2007, roč. 72, s. 207-213.
6. Klikar, J. Kdy myslet na mimoděložní těhotenství, *Moderní gynekologie*, 2000, roč. 9, č. 2, s. 375-381.
7. Kučera, E. Diagnostika a léčba mimoděložního těhotenství. *Gynekologie po promoci*, 2006, roč. 6, s.11-13.
8. Driák, D. Graviditas extrauterina. *Gynekolog*, 2003, roč. 12, č. 6, s. 210-212.
9. Kučera, E. Farmakologická terapie ektopické gravidity a farmakologická interrupce. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004, roč. 13, č. 2, s. 271-274.
10. 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.
11. Kučera, E. Chirurgická terapie ektopické gravidity. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004, vol. 13, č. 4, s. 896-897.

12. Křepelka, P. Patologie časně gravidity – klinické a diferenciálně diagnostické aspekty. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2004, roč. 13, s. 888-890.
13. Mydla, P., Havlas, R. Zvýšená incidence gravidity při IVF a PID. *Gynekolog*, 2006, roč. 15, č. 2, s. 72 – 76.
14. Garrett, A. M., Vukov F. L. [online]. 28.02.1996 [cit. 15.8.2009]. Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8932491>
15. 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.
16. Tulandi, T., Saleh, A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clinical Obstetrics and gynekology*, 1999, vol. 42, p. 31 -38.
17. Josie, L., Tenore, M.D. Ectopic pregnancy [online]. 15.2.2000 [cit. 15.8.2009] Dostupné z:
<http://www.aafp.org/afp/20000215/1080.html>
18. Smažinka, M., Ektopická gravidita, možnosti diagnostiky a léčby. [online] *Moderní babictví*, 2006, roč 11. [cit. 15.8.2009] Dostupné z:
<http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2006-11/index.php>
19. Buster, J. E., Pisarska, M. D. Medical management of ectopic pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1999, vol. 42, no. 1, p. 23-30.
20. Dvořák, P. Řešení případu cervikální gravidity. *Gynekolog*, 1999, roč. 8, s. 185.
21. Graczykowski, J., Seifer, D. Diagnosis of Acute and Persistent Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol. 42, no 1, p. 9-22.

22. Tütüncü, L., Müngen, E., Muhcu, M., Sancaktar, M., Yusuf, Z. Does Previous Cesarean Delivery Increase the Risk of Ectopic pregnancy? *Perinatal Journal*, 2005, vol. 13, no. 2, p. 105-109.
23. Lincová, D., Farghali, H. et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galén, 2002