

Metotrexát v léčbě ektopické gravidity

Anna Zdeňková, Michal Fanta, Pavel Calda

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, tel.: +420 224 967 273 e-mail: pavel.calda@vfn.cz

Publikováno: 3. 8. 2015

Přijato: 4. 5. 2015

Akceptováno: 21. 7. 2015

Actual Gyn 2015, 7, 27-32

ISSN 1803-9588

© 2015, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Zdeňková A, Fanta M, Calda P. Metotrexát v léčbě ektopické gravidity. Actual Gyn. 2015;7:27-32

METHOTREXATE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY

Review article

Abstract

Ectopic pregnancy is a common and serious problem, with a significant morbidity rate and the potential for maternal death. The earlier diagnosis of unruptured ectopic pregnancy allows the use of more conservative treatment options. Medical treatment with methotrexate (MTX) has become a safe and effective means of treating ectopic pregnancy. Methotrexate, a folic acid antagonist, acts by inhibiting the metabolism of folic acid. Methotrexate stops the growth of rapidly dividing cells, such as embryonic, fetal, and early placenta cells. There are two commonly used MTX treatment protocols – single and multidose regimens. With proper patient selection, success rate approach 90%.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate, MTX, hCG, medical treatment

Přehledový článek

Abstrakt

Ektopická gravidita je závažným a potencionálně život ohrožujícím stavem. Časná diagnostika rozšiřuje terapeutické možnosti. Medikamentózní terapie pomocí metotrexátu (MTX) se stala jednou z bezpečných a efektivních alternativ. Metotrexát je antagonist kyseliny listové, jeho funkce spočívá v inhibici jejího metabolismu. Díky tomu dochází k inhibici růstu rychle proliferujících buněk, jako jsou embryonální, fetální či buňky trofoblastu. Jsou popisovány dva hlavní režimy podávání MTX. U vhodně vybrané skupiny pacientek je úspěšnost metody až 90%.

Klíčová slova: ektopická gravidita, metotrexát, MTX, hCG, medikamentózní terapie

Úvod

Ektopická gravidita (též mimoděložní těhotenství, graviditas extrauterina – GEU) je relativně častý a potenciálně život ohrožující stav. Je způsoben patologickou nidací plodového vejce mimo sliznici dutiny děložní. K té dochází asi u 2 % těhotenství. Prevalence u žen v prvním trimestru těhotenství, které navštíví gynekologa pro krvácení či bolest, resp. obojí, je 6–16 % (9,10,14,16). Diagnostika se opírá o stanovení sérové hladiny β -hCG a transvaginální ultrasonografické vyšetření. Nutno vždy myslet i na možnost heterotopické gravidity – tedy na kombinaci intra a extrauterinního těhotenství. Jeho incidence se pohybuje 1:30000, ale s použitím metod asistované reprodukce jeho incidence podstatně narůstá, některé práce uvádějí až 1:100 (10). Časná diagnostika pomocí moderních metod umožnila přehodnotit léčebnou strategii. Zlatým standardem zůstává chirurgická intervence. V současné době hlavně laparoskopie. Zvýšilo se však procento žen vhodných k medikamentózní terapii. Ta je vhodná až u 35 % žen s ektopickou graviditou (2). Úspěšnost této terapie u vhodně selektované skupiny žen je až 90% (8).

Klinický obraz

Patologická implantace gravidity se nejčastěji manifestuje vaginálním krvácením a/nebo bolestí břicha. Krvácení je typicky intermitentní, ale může být též jednorázové či kontinuální. Bolest bývá lokalizována v podbříšku difúzně nebo je lateralizována. U žen s rupturou ektopické gravidity již mohou být přítomny známky náhlé příhody břišní. Ženy mohou mít příznaky typické pro těhotenství jako je nevolnost, napětí v prsou, ty však bývají mírnějšího charakteru, neboť hladina progesteronu, estradiolu a hCG je u ektopických gravidit nižší. Při časném záchytu může být mimoděložní těhotenství zcela asymptomatické.

Diagnostika

Časná diagnostika zvyšuje procento pacientek vhodných k terapii MTX a zároveň zvyšuje její úspěšnost. Každá žena v reprodukčním věku přicházející s abnormálním krvácením a bolestmi v podbříšku může mít ektopickou graviditu. Pravděpodobnost se ještě zvyšuje, najdeme-li v anamnéze některé z rizikových faktorů, jako např. ektopická gravidita, pánevní zánětlivá onemocnění, chirurgické výkony v pánvi, léčba sterility a s ní spojené metody asistované reprodukce, nitroděložní tělísko, endometrióza a vrozené anomálie dělohy.

V diagnostice se opíráme o kombinaci transvaginálního ultrazvuku a dynamiku sérové hladiny β -hCG. Tato vyšetření mají přibližně 96% senzitivitu a 97% specificitu pro diagnostiku mimoděložního těhotenství (17,18). Pomocným vyšetřením může být stanovení hladiny progesteronu. Hladina progesteronu vyšší než 25 ng/ml je u ektopické gravidity přítomna jen v 1–2 % případů, hladinu pod 5 ng/ml najdeme jen u 0,16 % případů. Někdy je v rámci diagnostického procesu prováděna revize dutiny děložní. V rozhodování nám může pomoci jednak tkáň odebraná k histologickému vyšetření, a dále následná dynamika hCG, kdy pro intrauterinní těhotenství svědčí pokles o 21–35 % při odběru hCG za 2 dny.

Možnosti terapie

Expektační postup

U hemodynamicky stabilní, asymptomatické ženy se sérovou hladinou hCG do 1000 IU/l, která má sestupný trend a s ne zcela jasným ultrasonografickým nálezem, lze zvolit expektační postup. Pacientka musí být řádně poučena a souhlasit. Úspěšnost je udávána 47–82 % (7). Nemá-li hladina hCG tendenci k poklesu, je třeba zvolit některý z aktivních přístupů. Při volbě tohoto postupu je třeba zvážit rizika s ním spojená proti relativní dostupnosti a účinnosti terapie metotrexátem. K ruptuře vejcovodu může dojít i při nízkých sérových hladinách hCG.

Chirurgická terapie

Chirurgická terapie zahrnuje metody laparotomické a laparoskopické. Volíme je u pacientek hemodynamicky nestabilních, se známky ruptury ektopické gravidity, nevhodných k medikamentózní terapii nebo pokud u nich tato terapie selhala. Dále žen, které si terapii MTX nepřejí. Laparotomie je dnes vyhrazena pro hemodynamicky nestabilní pacientky, s předpokládanou velkou krevní ztrátou, šokem, nebo ženy s jasnou kontraindikací k laparoskopickému výkonu.

Laparoskopie má úlohu nejen v terapii, ale také v diagnostice ektopické gravidity.

Perzistující ektopická gravidita po chirurgickém výkonu je popisována v 4–15 % případů, v závislosti na typu výkonu.

Medikamentózní terapie

První práci o úspěšné medikamentózní terapii ektopické gravidity publikoval Tanaka et al. (5) v roce 1982. Terapie MTX se postupně stala jednou z uznávaných možností řešení ektopické gravidity. Dle studií až 35 % žen s ektopickou graviditou splňuje podmínky pro medikamentózní terapii (2). Při správném výběru pacientek má tato metoda srovnatelnou úspěšnost s laparoskopicky provedenou salpingostomií a to jak z hlediska další průchodnosti vejcovodu, tak i další nitroděložní gravidity. Riziko další ektopické gravidity je shodné u obou postupů (4).

Farmakologie metotrexátu

(MTX, analog kyseliny listové, antifolát, antimetabolit kyseliny listové)

MTX je cytotoxická látka. Jako derivát kyseliny listové a endogenních tetrahydrofolátů (THFA) má schopnost inhibovat všechny děje, pro které je přítomnost THFA nezbytná. Indikační spektrum MTX je široké díky jeho poměrně nízké toxicitě, spolehlivosti a kontrolovatelným účinkům. Je využíván např. k terapii neoplazií, těžké formy psoriázy, Crohnovy choroby a revmatoidní artritidy. Mechanismus účinku je cestou inhibice syntézy DNA a reprodukce buněk, především aktivně proliferujících buněk, jako jsou maligní buňky, trofoblast a fetální buňky.

MTX je z těla vylučován ledvinami, 90 % intravenózní dávky se vyloučí během 24 hodin od podání dávky v nezměněné podobě.

Dávka MTX používaná k léčbě ektopické gravidity (50 mg/m² nebo 1 mg/kg) je relativně malá. Vysoké dávky MTX (> 500 mg/m²) jsou používány k léčbě některých malignit.

MTX může být podáván buď systémově (intravenózně, in-

tramuskulárně nebo perorálně) nebo lokálně pomocí jehly přímo do ektopické gravidity. Lokální aplikace MTX vyžaduje vysokou erudici operátora, je využívána hlavně tam, kde ektopická gravidita není lokalizována v tubě (cervikální gravidita, gravidita v jizvě po císařském řezu). Nejčastější způsob podání MTX u nás je intravenózní v mikroinfúzi. Antimetabolitem MTX je kyselina folinová – Leukovorin. Ten je podáván pacientkám v rámci vícedávkového schématu. MTX ve vyšších dávkách proniká do všech buněk, následná aplikace Leukovorinu obnovuje metabolismus kyseliny listové, a tak chrání zdravé buňky před jeho cytotoxickým účinkem.

Kritéria pro terapii MTX

Výběr vhodné skupiny pacientek je klíčový a závisí na něm úspěšnost terapie. Medikamentózní terapii MTX můžeme nabídnout ženám hemodynamicky stabilním, klinicky asymptomatickým, bez větších bolestí, s fyziologickým nálezem při fyzikálním vyšetření. Hodnota sérové hladiny β -hCG by neměla být vyšší než 5000 mIU/ml. Data z metaanalýzy zahrnující 1 327 žen s ektopickou graviditou léčených medikamentózně pomocí MTX ukazují, že úspěšnost terapie MTX je nepřímo úměrná sérové koncentraci β -hCG. Čím je hladina β -hCG nižší, tím vyšší je procento úspěšnosti terapie (8). Dalším kritériem je velikost ultrasonograficky zobrazeného útvaru, ten by neměl být větší než 3–4 cm. Toto kritérium však vychází pouze z malých studií s nekonzistentními výsledky. Kromě toho jsou rovněž rozdíly v měření ektopického útvaru, ten je někdy měřen i s okolním hematome. Velikost útvaru nekoreluje s hodnotou β -hCG (3,11). Než se pacientka rozhodne pro terapii MTX, musí být poučena o nutnosti dalšího sledování, krevních odběrů a též o možnosti selhání terapie a nutnosti chirurgického výkonu.

Tab. 1 Indikace k terapii MTX

| Pacientka | |
|-----------|--|
| – | hemodynamicky stabilní |
| – | klinicky asymptomatická |
| – | hodnota hCG do 5000 mIU/ml |
| – | UZ – ektopický útvar do 3-4 cm, bez akce srdeční, bez známek hemoperitonea |
| – | renální a jaterní funkce v normě |
| – | nejsou-li jiné kontraindikace k podání MTX |

Použité zkratky – UZ – ultrazvukové vyšetření, MTX – metotrexát

Kontraindikace k terapii MTX

Z podmínek ke konzervativní terapii jsou zřejmé její základní kontraindikace. Vysoká sérová hladina β -hCG je asociována s častějším selháním terapie. Jedna ze studií, zahrnující 503 žen, hodnotila úspěšnost terapie v závislosti na vstupní hodnotě β -hCG. Výsledky ukazují významný pokles úspěšnosti při vstupní hladině nad 5000 mIU/ml. Účinnost terapie klesá z 96 % při hladině hCG 2000-4999 IU/l, na 86 % pro sérové hladiny hCG mezi 5000 a 9999 IU/l (OR 3,76; 95% CI 1,16-12,33) (6).

Úspěšnost klesá rovněž v závislosti na rychlosti vzestupu hladiny hCG ještě před zahájením terapie MTX a to významně, pokud jeho hladina za 48 hod vzroste o více než 50 %. A pokud hladina hCG nadále roste přes terapii MTX.

Tab. 2 Kontraindikace k terapii MTX

| Pacientka | |
|-----------|---|
| – | hemodynamicky nestabilní |
| – | známky ruptury ektopické gravidity |
| – | klinicky významné odchylky v laboratoři (krevní obraz, jaterní a renální testy) |
| – | anamnéza – imunodeficience, plicní onemocnění, vředové choroby |
| – | přecitlivělost na MTX |
| – | přítomnost intrauterinní gravidity |
| – | kojení |
| – | nízká compliance pacientky |

Použité zkratky – MTX – metotrexát

Kromě sérové hladiny β -hCG nás v rozhodovacím režimu zajímá ultrasonografické vyšetření. Metaanalýza, hodnotící úspěšnost terapie, popisuje jako faktor zvyšující procento selhání přítomnost srdeční akce plodu (8). Diskutabilní je velikost ektopické masy. Ne vždy lze přesně rozlišit ektopickou masu od přilehlého hematomu. Terapie MTX je obecně doporučována u velikosti ne větší než 3–4 cm. Chybí rozsáhlejší studie pro hodnocení úspěšnosti u větší velikosti (3,11).

Dále hodnotíme množství volné tekutiny v peritoneální dutině. Zde není exaktně dáno povolené množství. Obecně, je-li přítomno malé až střední množství v oblasti malé pánve, lze postupovat konzervativně. Pokud je však přítomno větší množství tekutiny, je jasná indikace k chirurgickému výkonu.

Medikamentózní terapie je kontraindikována při kojení, koexistující intrauterinní graviditě, jsou-li v anamnéze pacientky poruchy imunity, aktivní plicní onemocnění, vředová choroba, zjistíme-li v laboratoři abnormality v krevním obraze, elevaci v jaterních či renálních testech. Terapie MTX rovněž není doporučena u pacientek, kde předpokládáme špatnou compliance při dalším sledování nebo tam, kde demograficky není možné zaručit rychlou dostupnost akutní zdravotnické péče. Nebyl prokázán vliv věku či parity na úspěšnost terapie.

Vyšetření před zahájením terapie

Před podáním první dávky MTX provádíme odběr sérové hladiny β -hCG, k nastavení základní vstupní hodnoty pro další sledování. Dále kompletní laboratorní testy zahrnující krevní obraz, jaterní a renální testy a Rh faktor. Pacientka je vyšetřena ultrasonograficky.

Protokoly podávání MTX

Dva nejpoužívanější protokoly podávání MTX jsou jednodávkový a vícedávkový (1). Obecně je preferován režim jednodávkový pro nižší množství nežádoucích účinků, snazší monitorování během léčby, nižší cenu a uspokojivou úspěšnost ve srovnání s vícedávkovým schématem. Mezi oběma režimy není rozdíl v následné průchodnosti vejcovodů, úspěšnosti dalších těhotenství a rekurenci ektopické gravidity. Metaanalýza, zahrnující 1 327 žen, udává úspěšnost terapie MTX 89 %. Jejím cílem bylo srovnat úspěšnost dvou nejpoužívanějších protokolů jedno a vícedávkového. První výsledek byl 92,7% úspěšnost pro více dávek oproti 88,1% úspěšnosti u jednodávkového schématu. Pro podezření, že vícedávkovací

schéma je primárně používáno u pacientek s větší pravděpodobností selhání terapie (vyšší hladiny hCG, přítomnost akce srdeční plodu), byla provedena korekce (8). Dvě randomizované studie neprokázaly signifikantní rozdíl jedno- a vícedávkového protokolu (89-91 % ku 86-93 % úspěšnosti). Na druhou stranu jednodávkové schéma je zatíženo menším výskytem nežádoucích účinků.

Vícedávkové schéma podávání

Stovall et al. (13) v roce 1989 popisuje protokol ambulantního podávání MTX, v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti v kombinaci s Leukovorinem 0,1 mg/kg. Hodnota hCG byla odebírána denně a další dávka MTX byla podána pouze, pokud pokles nebyl alespoň o 15 %. Práce zahrnovala 100 pacientek, u 96 z nich byla terapie úspěšná. Pět z nich mělo při UZ popsání srdeční akce plodu, přičemž 4 z nich byly úspěšně léčeny MTX. 17 žen ze skupiny dostalo pouze jednu dávku, 38 dostalo dvě dávky, 22 dostalo tři dávky, u 19 bylo nutné aplikovat čtyři dávky MTX (13). Metaanalýza z roku 2003, Barnhart et al., uvádí úspěšnost vícedávkového schématu až 92,7 % (8).

V tomto režimu je MTX aplikován v dávce 1mg/kg ve dnech 1, 3, 5, a 7 a současně je podáván Leukovorin v dávce 0,1mg/kg ve dnech 2, 4, 6 a 8. Hladina hCG je odebírána v den podávání MTX, tedy 1., 3., 5. a 7. den. Pokud dojde k poklesu hladiny hCG o více než 15 % oproti předchozí hladině, další dávka již není podána. Nadále sledujeme hladinu hCG jednou týdně až do nulové hodnoty.

Jednodávkové schéma podávání

Vzhledem k poznatkům dynamiky hCG u opakovaného podání MTX, kde byla sledována klesající hodnota před druhou a třetí dávkou a ve snaze snížit množství nežádoucích účinků spojených s opakovaným podáváním MTX, byl popsán jednodávkový režim bez aplikace Leukovorinu. Poprvé byl publikován ve studii z roku 1991 (15), kde 29 z 30 pacientek bylo úspěšně léčeno jednou dávkou MTX. 28 žen z této skupiny mělo ultrasonograficky popsanou ektopickou graviditu, u 6 z nich byla popsána akce srdeční plodu.

Název jednodávkový režim resp. anglicky „single dose“, není přesné označení. I v tomto režimu, pokud je to nutné, je dávka MTX opakována. Druhá dávka je potřeba asi u 15–20 % pacientek, tři dávky u méně než 1 % žen (8). Jsou-li ordinovány další dávky MTX, již není nutné opakovat krevní odběry. Podáváme maximálně tři dávky MTX, je-li týdenní pokles nižší než 15 % původní hodnoty, po třetí dávce indikujeme chirurgické řešení.

MTX je podáván intravenózně v dávce 50 mg/m² tělesného povrchu. Ten můžeme vypočítat dle vzorce $S = 0,007184 \times m^{0,425} \times l^{0,725}$, kde S – tělesný povrch (v m²), m – tělesná hmotnost (v kg), l – tělesná výška (v cm). Jednoduše pak pomocí dostupných kalkulátorů. Existují dvě schémata, kdy provádět další odběr hladiny β -hCG.

V prvním je prováděn odběr 4. a 7. den. Dojde-li mezi 4. a 7. dnem k poklesu méně než 15 %, je ordinována další aplikace MTX ve stejné dávce tj. 50 mg/m².

Ve druhém schématu se odběr provádí až 7. den po aplikaci. Druhá dávka je aplikována, jestliže rozdíl mezi 1. dnem a 7. dnem je menší než 25 %. Toto schéma se opírá o data, která ukazují, že hodnota hCG 4. den po aplikaci nemá vliv na úspěšnost terapie. Často dochází v prvních pár dnech po aplikaci k vzestupu hladiny hCG. Ten je dán jeho produkcí buňkami syncytiotrofoblastu navzdory zástavě produkce cytotrofoblastem.

Hladina hCG je dále ambulantně sledována až do nulové hodnoty. Tě dosahujeme obvykle za 2–3 týdny, ale při vyšších vstupních hodnotách až za 6–8 týdnů (13,8).

Schéma dvou dávek MTX

Snaha spojit výhody obou výše uvedených režimů tj. vyšší úspěšnost terapie u více dávek a nižší incidence nežádoucích účinků, menší počet aplikací a větší komfort pro pacientku u jedné dávky, vedla k hledání dalších možností aplikace MTX. V roce 2007 byla publikována práce hodnotící režim dvou dávek (14). Studie zahrnovala 101 pacientek. MTX byl aplikován 1. a 4. den v dávce 50 mg/m², bez nutnosti podávání Leukovorinu. Odběr hCG byl proveden 7. den. Pokud nebyl pokles hladiny β -hCG mezi 4.–7. dnem o více než 15 %, byly ordinovány další dávky MTX. Pacientky, u kterých byl pokles mezi hodnotou hCG 11. a 14. den menší než 15 %, byly indikovány k chirurgickému řešení. Studie popisuje 87% úspěšnost a nízký výskyt nežádoucích účinků. Zatím však chybí další práce, které by podpořily tento způsob aplikace (1).

Nehledě na to, pro jaký režim se rozhodneme, je potřeba během terapie dodržovat několik zásad. Pacientka by neměla být zbytečně vyšetřována, ať už fyzikálně či ultrazvukem, není-li k tomu důvod. Potencionálně totiž hrozí ruptura ektopické gravidity. Během terapie neprovádíme rutinně ultrazvukové vyšetření, neboť nijak nevypovídá o úspěšnosti terapie. Dokonce je popisováno přechodné zvětšení průměru ektopické masy v počátku terapie, to

Tab. 3 Vícedávkové schéma MTX

| Den terapie | Laboratorní odběry, vyšetření | Léčba |
|-------------|---|--|
| 1. | KO, hCG, Rh faktor, JT, urea, kreatinin, UZ vyšetření | antiD i.m. v případě Rh neg. MTX 1 mg/kg i.m. |
| 2. | | Leukovorin 0,1 mg/kg i.m. |
| 3. | hCG | MTX 1 mg/kg i.m., pokud pokles mezi 1. a 3. dnem <15 % |
| 4. | | Leukovorin 0,1 mg/kg i.m. |
| 5. | hCG | MTX 1mg/kg i.m., pokud pokles mezi 3. a 5. dnem <15 % |
| 6. | | Leukovorin 0,1 mg/kg i.m. |
| 7. | hCG | MTX 1 mg/kg i.m., pokud pokles mezi 5. a 7. dnem <15 % |
| 8. | | Leukovorin 0,1 mg/kg i.m. |

Použité zkratky – JT – jaterní testy, KO – krevní obraz, UZ – ultrazvukové vyšetření, MTX – metotrexát

Tab. 4 Jednodávkové schéma

| Den terapie | Varianta 1. | | Varianta 2. | |
|-------------|---|---|---|---|
| 1. | hCG, KO, Rh faktor, JT, urea, kreatinin, UZ vyšetření | MTX 50 mg/m ² i.m. | hCG, KO, Rh faktor, JT, urea, kreatinin, UZ vyšetření | MTX 50 mg/m ² i.m. |
| 2. | | | | |
| 3. | | | | |
| 4. | hCG | | | |
| 5. | | | | |
| 6. | | | | |
| 7. | hCG | MTX 50 mg/m ² i.m. pokud pokles mezi 4. a 7. dnem <15 % | hCG | MTX 50 mg/m ² i.m. pokud pokles mezi 1. a 7. dnem <25 % |
| 14. | hCG | MTX 50 mg/m ² i.m. pokud pokles mezi 7. a 14. dnem <15 % | hCG | MTX 50 mg/m ² i.m. pokud pokles mezi 7. a 14. dnem <15 % |
| 28. | hCG | pokles mezi 14. a 28. dnem <15 % ad LPSK řešení | hCG | pokles mezi 14. a 28. dnem <15 % ad LPSK řešení |

Použité zkratky – JT – jaterní testy, KO – krevní obraz, UZ - ultrazvukové vyšetření, MTX - metotrexát

je pravděpodobně způsobeno přilehlým hematodem. Ultrazvukové vyšetření je indikováno, pokud se hladina hCG zvyšuje, pacientka je symptomatická nebo máme podezření na rupturu ektopické gravidity.

Během terapie ženy často udávají bolest v podbříšku. Nejčastěji se vyskytuje 6–7 dní od začátku aplikace, trvá 1-2 dny. Vzniká v důsledku tubárního abortu či distenzí vejcovodu vzniklým hematodem. Bolest by neměla být jedinou indikací k chirurgickému výkonu. Je-li pacientka hemodynamicky stabilní, hladina hCG má sestupnou tendenci a ultrazvukově nemáme podezření na rupturu ektopické gravidity, můžeme s výkonem vyčkat. Bolest lze obvykle úspěšně zvládnout pomocí paracetamolu. Při terapii MTX bychom se měli vyhnout podávání NSA analgetik, neboť jsou mezi těmito léky popisovány klinicky významné interakce.

Dále pacientka musí být poučena o nutnosti sexuální abstinence či zajištěna antikoncepcí. Další gravidita by nám komplikovala léčebný algoritmus.

V souvislosti s podáváním MTX by měl být omezen pobyt na přímém slunci, vzhledem k riziku rozvoje dermatitidy.

Nežádoucí účinky MTX

Nežádoucí účinky spojené s podáváním MTX u ektopické gravidity jsou obvykle mírné. Nejčastěji se vyskytuje stomatitida, konjunktivitida a nadměrné nadýmání. Vzácné nežádoucí účinky jsou gastritida, enteritida, dermatitida, pneumonie, alopecie, zvýšené hladiny jaterních enzymů a útlum kostní dřeně. Elevace jaterních testů se obvykle normalizuje do 2 týdnů po ukončení terapie. Asi 30 % pacientek, podstupujících jednorázový protokol podávání, má nežádoucí účinky, u vícedávkového podání MTX je množství nežádoucích účinků vyšší (asi 40 %) (8).

Následná reprodukční schopnost

Nejsou k dispozici data, která by prokazovala negativní vliv MTX na další koncepci, ani nebyla zaznamenána vyšší incidence vrozených malformací plodu. Systémové podávání MTX nemá negativní vliv na ovariální rezervu ženy. Hysterosalpingografie prováděná po terapii prokázala prů-

chodnost vejcovodu u 84,5 % žen. Průchodnost vejcovodů po provedené salpingostomii je srovnatelná. Riziko poškození vejcovodů je přímo úměrné výši hladiny hCG. Nicméně nález průchodnosti vejcovodů nehovoří o jejich funkci, a právě ta mohla být primárně příčinou ektopické lokalizace. Funkční poruchy jsou oboustranné a ireverzibilní. U žen s anamnézou ektopické gravidity je udáváno riziko rekurence asi 8–15 %, přičemž nebyl zaznamenán rozdíl mezi chirurgickou a medikamentózní terapií. Anamnéza mimoděložního těhotenství je sama o sobě rizikovým faktorem pro další snahu o koncepci bez ohledu na zvolenou metodu terapie. Neúspěšnost snahy o další těhotenství je významně spojena s anamnézou infertility před terapií MTX. Neotěhotní-li žena do 12–18 měsíců od terapie, měla by být referována do centra asistované reprodukce.

Neobvyklé lokalizace ektopické gravidity

Ektopická gravidita je v 95-97 % případů lokalizována v tubě, z toho 55–80 % v její ampulární části, 12–25 % se nachází v istmické části, 5–17 % ve fimbriální části. Ostatní lokalizace jsou sice méně časté, ale jsou spojeny s vyšší morbitou a mortalitou. Intersticiální gravidita se vyskytuje asi ve 2 %, cervikální gravidita v 0,1 %, abdominální gravidita v 1 %, incidence však narůstá s používáním metod asistované reprodukce. Je-li ektopická gravidita extratubárně, je chirurgická terapie obvykle metodou volby. Nicméně jsou případy, kdy i zde můžeme efektivně využít terapii MTX.

Intersticiální gravidita

Díky včasné diagnostice intersticiálního těhotenství pomocí transvaginálního ultrazvukového vyšetření narůstá počet žen léčených i v tomto případě MTX. Při vhodném výběru pacientky je tato terapie bezpečná, vysoce účinná a s její pomocí se lze vyhnout nutnosti operačního řešení. V současnosti nemáme k dispozici dostatek validních studií pro srovnání jedno a vícedávkového režimu u intersticiální gravidity. Pokud je hladina hCG vyšší než 1000 mIU/ml, je doporučováno vícedávkové schéma MTX, tak jak bylo po-

psáno výše. Hladinu hCG je opět nutno sledovat do nulových hodnot. Těch dosahujeme obvykle za 43–64 dní. Úspěšnost je v tomto případě udávána v rozmezí 66–100 %. Některé kazuistiky popisují též lokální aplikaci MTX. Dle dostupných dat ji nelze doporučit. Nebyla prokázána vyšší úspěšnost, navíc klade vyšší nároky na erudici operátora.

Gravidita v jizvě po císařském řezu

S nárůstem počtu císařských řezů se zvyšuje incidence ektopické gravidity v jizvě po této operaci. Jedná se o situaci, kdy dochází k implantaci gestačního vajíčka přímo do myometria v oblasti jizvy s rizikem závažného krvácení, ruptury dělohy a negativním vlivem na budoucí fertilitu. I zde je časná diagnostika rozhodující pro volbu terapie a další reprodukční schopnost ženy. Při splnění kritérií pro terapii MTX, můžeme zvolit medikamentózní terapii. Kromě systémové aplikace MTX, se uplatňuje aplikace lokální pod kontrolou ultrazvuku. Z dalších terapeutických možností literatura uvádí odsátí plodového vejce, lokální aplikaci KCl, operační hysteroskopii či revizi dutiny děložní.

Cervikální gravidita

Incidence cervikální gravidity je velmi nízká. V posledních letech byl ovšem zaznamenán její nárůst, hlavně díky metodám asistované reprodukce. V minulosti byla často jediným řešením hysterektomie. Práce publikovaná v roce 1998, Hung et al. (12), zahrnuje 52 žen s cervikální graviditou léčených primárně pomocí MTX (lokálně, systémově nebo obojí). Úspěšnost terapie byla 61,5 %, tam, kde nebyla ultrazvukově detekována akce srdeční, úspěšnost dokonce 90,9 %. Z 20 žen, u kterých nebyla primárně terapie MTX úspěšná, bylo 15 úspěšně léčeno přidáním další terapeutické modalit jako lokální aplikace MTX, intrakardiální injekce KCl (fetocida), dilatace a revize dutiny děložní a hrda, příp. embolizace uterinních arterií.

Abdominální gravidita

Pro ženy s ovariální či abdominální lokalizací ektopické gravidity je chirurgické řešení metodou volby. Už proto, že chirurgii využíváme v rámci diagnostického procesu. MTX má v těchto případech spíše adjuvantní význam v pooperačním období. Vzhledem k nízké incidenci neexistuje jasné schéma terapie. K ženám je nutno přistupovat individuálně.

Závěr

Terapie ektopické gravidity již není jen otázkou akutního, život zachraňujícího výkonu. Snahou je najít bezpečnou a efektivní terapii s nízkým výskytem nežádoucích účinků a zachováním fertility žen. V současnosti můžeme vhodně vybrané skupině žen nabídnout, kromě chirurgického přístupu, také medikamentózní terapii MTX. Publikovány jsou tři možné režimy podávání MTX. Nejvíce využíváno je schéma jednodávkové. Ve specifických situacích, jako např. intersticiální gravidita, pak vícedávkové.

Literatura

1. Tulandi T. Methotrexate treatment of tubal and interstitial ectopic pregnancy. Update [online]. 2011 Sep 30; <http://www.uptodate.com/contents/methotrexate-treatment-of-tubal-and-interstitial-ectopic-pregnancy>
2. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7
3. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999; 341:1974
4. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD000324
5. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril.* 1982;37:851-852
6. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertility and Sterility.* 2007;87(3):481-484
7. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril.* 1995;63:15-9
8. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101:778-84
9. Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol.* 1994;84:1010-5
10. Goldman GA, Fish B, Ovadia J, Tadir Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol Surv.* 1992:217-221
11. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1354
12. Hung TH, et al. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review, *Human Reproduction.* 1998;13(9):2636-2642
13. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1989;51:435-438
14. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2007;87:250-6
15. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 1991;77:754-7
16. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med.* 1990;19:1098-103
17. Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1999;14:2855-62
18. Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol.* 2001;97:464-70