

Dilemmas of diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy

Dilemy diagnostiky a liečby hypertenzie v gravidite

Beňová K¹, Novotný R¹, Kmec J²

¹Interná klinika II, Fakultná nemocnica J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika

Benova K, Novotny R, Kmec J. **Dilemmas of diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy.** Cardiology Lett. 2013;22(4):314–321

Abstract. The aim of this work is to highlight the complexity of issues related to the diagnosis and treatment of hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy is one of the most common complications of pregnancy, involves a wide range of nosological entities (varying etiology, course and prognosis) and is a major cause of maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality. In the management of patients with hypertension during pregnancy there is a whole range of conflicting directives, resulting in possible dilemmas in diagnosis and treatment. The main task of the official expert recommendations for clinical practice is to define an effective and safe treatment for both mother and fetus, thus guaranteeing optimum therapeutic strategy. Tab. 3, Ref. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: hypertension in pregnancy – dilemmas – diagnosis – treatment

Beňová K, Novotný R, Kmec J. **Dilemy diagnostiky a liečby hypertenzie v gravidite.** Cardiology Lett. 2013;22(4):314–321

Abstrakt. Cieľom práce je upozorniť na zložitosť problematiky týkajúcej sa tak diagnostiky, ako aj liečby hypertenzie v gravidite. Hypertenzia v gravidite predstavuje jednu z najčastejšie sa vyskytujúcich komplikácií gravidity, zahŕňa široké spektrum nozologických jednotiek (s rôznou etiológiou, priebehom a prognózou) a tvorí podstatnú príčinu materskej, fetálnej a neonatálnej morbidity a mortality. V manažmente pacientok s hypertenziou v gravidite existuje celé spektrum protichodných smerníc, z čoho vyplývajú možné dilemy v diagnostike, ako aj liečbe. Základnou úlohou oficiálnych odborných odporúčaní pre klinickú prax je definovať účinnú a bezpečnú liečbu pre matku i plod a takto zaručiť optimálnu liečebnú stratégiu. Tab. 3, Lit. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: hypertenzia v gravidite – dilemy – diagnostika – liečba

Hypertenzia v gravidite predstavuje jednu z najčastejšie sa vyskytujúcich komplikácií gravidity (asi 15 % gravidít) a tvorí podstatnú príčinu materskej, fetálnej a neonatálnej morbidity a mortality (1).

Dilemy v diagnostike hypertenzie v gravidite

V minulosti sa definícia hypertenzie v gravidite zakladala na zvýšení tlaku krvi (TK) v priebehu druhého trimestra oproti

základným hodnotám v prvom trimestri alebo pred graviditou: vzostup systolického TK (TKs) o ≥ 25 mmHg a/alebo vzostup diastolického TK (TKd) o ≥ 15 mmHg (2, 3).

Odporúčania ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) uprednostňujú definíciu hypertenzie v gravidite založenú na absolútnych hodnotách tlaku krvi (TKs ≥ 140 mmHg a/alebo TKd ≥ 90 mmHg) (1, 4).

Hodnoty TK zodpovedajúce hypertenzii musia byť potvrdené pri dvoch nezávislých meraniach s najmenším

Z ¹Internej kliniky II, Fakultná nemocnica J. A. Reimana v Prešove a ²Kliniky kardiológie, Fakultná nemocnica J. A. Reimana v Prešove, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 1. októbra 2012; prijaté dňa 11. marca 2013

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Katarína Beňová, PhD., FNsP J. A. Reimana Prešov, Hollého 14, 080 01 Prešov, Slovenská republika, e-mail: benova.katarina@seznam.cz

časovým odstupom šesť hodín (3, 4). Podľa súčasných odporúčaní u žien so základnými hodnotami tlaku krvi $< 115/75$ mmHg v prvom trimestri alebo pred graviditou nepredstavuje vzostup tlaku krvi o $\geq 25/15$ mmHg v priebehu druhého trimestra hodnoty spĺňajúce definíciu hypertenzie v gravidite. Tieto ženy si napriek tomu vyžadujú dôsledné monitorovanie, pretože môže ísť o začínajúci vývoj preeklampsie.

Dilemy pri meraní tlaku krvi v gravidite

Dôležité je upozorniť na skutočnosť, že v gravidite sa hodnoty tlaku krvi menia v priebehu dňa, môžu byť ovplyvnené polohou gravidnej ženy, ako aj nedodržaním správneho postupu pri meraní tlaku krvi. Význam týchto zmien je nespochybniteľný tak pre diagnostické, ako aj terapeutické účely.

U zdravých gravidných žien sú najvyššie hodnoty tlaku krvi ráno po prebudení a odpoľudnia, najnižšie hodnoty sú okolo 24. hodiny. Pri preexistujúcej hypertenzii je zachovaný rovnaký denný rytmus, pri preeklampsii je rytmus opačný (tlak krvi dosahuje maximum okolo polnoci a minimum odpoľudnia). Pri ľahkej preeklampsii je zachovaný nočný pokles s relatívnym vzostupom nočných hodnôt tlaku krvi, pri ťažkej preeklampsii je úplná inverzia, tlak krvi dosahuje maximum okolo polnoci a minimum medzi 8. – 12. hodinou. Hodnoty tlaku krvi merané počas 24-hodinového monitorovania sú nadradené konvenčným meraniam.

Tlak krvi na a. brachialis je najvyšší, keď pacientka sedí vo vzpriamenej polohe, stredné hodnoty dosahuje pri polohe v ľahu na chrbte a najnižšie hodnoty sa objavujú pri polohe v ľahu na ľavom boku (kedy je dolná dutá žila najmenej komprimovaná zväčšenou maternicou). Vzhľadom na to, že v gravidite tlak krvi závisí od polohy, sa odporúča merať tlak krvi na oboch horných končatinách, v sede i v ľahu, v treťom trimestri aj v polohe na ľavom boku. Použitie nedostatočne širokej manžety u obéznych žien s veľkým obvodom ramena (> 34 cm) má za následok odčítanie hodnôt tlaku krvi, ktoré sú arteficiálne vyššie, naopak použitie normálnej manžety u astenických žien s malým obvodom ramena (< 27 cm) dáva falošne nízke hodnoty (3, 5 – 7).

Dilemy v klasifikácii hypertenzie v gravidite a v rozdelení hypertenzie v gravidite podľa závažnosti

Hypertenzia v gravidite nepredstavuje jedinú entitu, zahŕňa široké spektrum nozologických jednotiek s rôznou etiológiou, priebehom a prognózou.

Klasifikácia hypertenzie v gravidite: (1, 8)

- preexistujúca hypertenzia
- gestačná hypertenzia

- preexistujúca hypertenzia so superponovanou gestačnou hypertenziou s proteinúriou
- antenatálne neklasifikovateľná hypertenzia

Najdôležitejšou úlohou klasifikácie hypertenzie v gravidite je rozlíšiť, či hypertenzia predchádzala graviditu, alebo či ide o stav špecifický pre graviditu (9).

Preexistujúca hypertenzia

Hypertenzia prítomná už pred graviditou alebo pred 20. gestačným týždňom, sa definuje ako hodnota TKs ≥ 140 mmHg a/alebo TKd ≥ 90 mmHg.

Podľa Smerníc WHO/ISH z roku 1999 sa tlak krvi u dospelých nad 18 rokov klasifikuje do troch stupňov: 1. stupeň (mierna hypertenzia) – definovaná hodnotami TKs 140 – 159 mmHg a/alebo TKd 90 – 99 mmHg. 2. stupeň (stredne ťažká hypertenzia) – definovaná hodnotami TKs 160 – 179 mmHg a/alebo TKd 100 – 109 mmHg. 3. stupeň (ťažká hypertenzia) – definovaná hodnotami TKs ≥ 180 mmHg a/alebo TKd ≥ 110 mmHg (2).

Preexistujúca hypertenzia komplikuje 1 – 5 % gravidít a pretrváva viac ako 42 dní po pôrode. Môže byť spojená s proteinúriou. Jej definícia je jednoznačná iba vtedy, keď existuje údaj o výskyte hypertenzie pred graviditou alebo pred 20. gestačným týždňom (4).

Gestačná hypertenzia

Znamená de novo vzniknutú hypertenziu po 20. týždni gravidity, komplikuje 6 – 7 % gravidít a vo väčšine prípadov vymizne do 42 dní po pôrode. Vyskytuje sa v dvoch formách, bez proteinúrie a s proteinúriou. Gestačná hypertenzia spojená so signifikantnou proteinúriou ($\geq 0,3$ g/l alebo $\geq 0,5$ g/24 h) sa označuje ako preeklampsia (4).

Preeklampsia predstavuje špecifické ochorenie pre graviditu s multiorgánovým poškodením organizmu (kde zvýšenie tlaku krvi je len jedným z príznakov tohto ochorenia).

Pre preeklampiou je typická periférna vazokonstrikcia, redukovaný objem plazmy, znížený systolický a minútový objem a hypoperfúzia orgánov (obličiek, pečene, mozgu, ciev, krvotvorného systému, pľúc, maternice, placenty) (3, 5, 6, 10).

V rozdelení preeklampsie podľa závažnosti neexistuje zhoda, niektorí autori rozdeľujú preeklampiou na miernu a závažnú, iní odporúčajú uprednostňovať termíny menej závažná a závažná (dôvodom je zdôraznenie starostlivosti pre akúkoľvek formu preeklampsie, pretože preeklampsia predstavuje ochorenie, ktoré progreduje takmer vždy) (5, 6, 10).

Neexistuje jednoznačná dohoda o hodnotách TK, ktoré by definovali ťažkú hypertenziu v gravidite (ťažká hypertenzia v gravidite je definovaná hodnotami TKd ≥ 110 mmHg, v prípade TKs sa uvádzajú hodnoty medzi 160 – 180 mmHg a viac (1).

Hodnoty TKs ≥ 170 mmHg a/alebo TKd ≥ 110 mmHg u gravidných žien predstavujú závažnú situáciu s indikovanou hospitalizáciou (1).

Dilemy liečby hypertenzie v gravidite

O výhodách a rizikách antihypertenznej liečby u žien s hypertenziou v gravidite sa permanentne kontroverzne diskutuje. Hoci redukcia tlaku krvi môže byť prospešná pre matku, nižší tlak krvi môže ovplyvniť uteroplacentárnu perfúziu, a tým ohroziť vývoj plodu.

Platí konsenzus, že farmakologická liečba v gravidite je v prípade ťažkej hypertenzie opodstatnená a výhodná, ale liečba menej závažnej hypertenzie je kontroverzná (1, 4, 8).

Aktuálne Odporúčania ESC pre manažment hypertenzie v gravidite (2011) sú uvedené v **tabuľke 1** (1). Odporúčania sú založené na úrovni dôkazu C (čo predstavuje názorový konsenzus odborníkov alebo výsledky malých štúdií, retrospektívnych štúdií, registrov). Indikačná trieda I predstavuje dôkaz alebo všeobecnú zhodu, že príslušný diagnostický/liečebný postup je prospešný, užitočný a účinný, indikačná trieda IIa predstavuje prevahu dôkazu/názoru na strane užitočnosti/účinnosti.

Väčšina žien s preexistujúcou esenciálnou hypertenziou má miernu alebo stredne ťažkú hypertenziu a nízke riziko kardiovaskulárnych komplikácií (vzhľadom na krátke, graviditou ohrozené trvanie) (1, 4, 8, 11).

Nefarmakologický manažment sa odporúča zväziť u gravidných žien s TKs 140 – 149 mmHg a/alebo TKd 90 – 95 mmHg (8), podľa iných odporúčaní u gravidných žien s TKs 140 – 149 mmHg a/alebo TKd 90 – 99 mmHg (4). Aktuálne Odporúčania pre manažment hypertenzie v gravidite odporúčajú u žien s miernou preexistujúcou hypertenziou (TKs 140 – 150 mmHg a/alebo TKd 90 – 99 mmHg a normálnymi renálnymi funkciami nefarmakologický manažment pozostávajúci z pravidelných kontrol a obmedzenia fyzickej aktivity (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1).

Aktuálne odporúčania ESC pre manažment hypertenzie v gravidite (2011) odporúčajú prahové hodnoty pre antihypertenznú liečbu:

- TKs 140 mmHg a/alebo TKd 90 mmHg u žien
 - a) s gestačnou hypertenziou (s alebo bez proteinúrie)
 - b) s preexistujúcou hypertenziou so superponovanou gestačnou hypertenziou s proteinúriou
 - c) s preexistujúcou hypertenziou so subklinickým poškodením orgánov
 - d) s hypertenziou s výskytom klinických symptómov kedykoľvek počas gravidity
 - TKs 150 mmHg a/alebo TKd 95 mmHg v ostatných prípadoch (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1).
- Dilemou pre lekára je iniciácia antihypertenznej liečby u žien s preexistujúcou esenciálnou hypertenziou

Tabuľka 1 ESC Odporúčania pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v gravidite (1)

Table 1 ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy (1)

Odporúčania (Recommendations)	Trieda Odporúčaní (Class)	Úroveň Dôkazu (Level)
Nefarmakologická liečba sa odporúča pre gravidné ženy s tlakom krvi: TKs 140 – 150 mmHg alebo TKd 90 – 99 mmHg. (Non-pharmacological management for pregnant women with SBP of 140 – 150 mmHg or DPP 90 – 99 mmHg is recommended).	I	C
U žien s gestačnou hypertenziou alebo so superponovanou gestačnou hypertenziou, alebo pri hypertenzii a subklinikom orgánovom poškodení alebo so symptómami kedykoľvek počas gravidity sa odporúča iniciácia medikamentózne liečby pri hodnotách tlaku krvi 140/90 mmHg. V ostatných prípadoch sa odporúča iniciácia medikamentózne liečby pri hodnotách TKs ≥ 150 mmHg alebo TKd ≥ 95 mmHg. (In women with gestational hypertension or pre-existing hypertension superimposed by gestational hypertension or with hypertension and subclinical organ damage or symptoms at any time during pregnancy, initiation of drug treatment is recommended at BP of 140/90 mmHg. In any other circumstances, initiation of drug treatment is recommended if SBP ≥ 150 mmHg or DBP ≥ 95 mmHg).	I	C
TKs ≥ 170 mmHg alebo TKd ≥ 110 mmHg u gravidných žien je závažnou situáciou a odporúča sa hospitalizácia. (SBP ≥ 170 mmHg or DBP ≥ 110 mmHg in a pregnant woman is an emergency, and hospitalization is recommended).	I	C
Indukcia pôrodu sa odporúča pri gestačnej hypertenzii s proteinúriou so závažnými príznakmi ako sú poruchy zraku, abnormalita koagulácie, alebo fetal distress. (Induction of delivery is recommended in gestational hypertension with proteinuria with adverse conditions such as visual disturbances, coagulation abnormalities, or fetal distress).	I	C
Pri preeklampsii spojennej s pľúcny edémom sa odporúča i.v. infúzia s nitroglycerínom. (In pre-eclampsia associated with pulmonary oedema, nitroglycerine given as an intravenous infusion is recommended).	I	C
Pri ťažkej hypertenzii sa odporúča medikamentózna liečba i.v. labetalolom alebo perorálna α -metyldopa alebo nifedipín. (In severe hypertension, drug treatment with intravenous labetalol or oral methyldopa or nifedipine is recommended).	I	C
Ženy s preexistujúcou hypertenziou môžu pokračovať v ich aktuálnej medikácii s výnimkou ACE inhibítorov, ARB a priamych renínových inhibítorov. (Women with pre-existing hypertension should be considered for continuation of their current medication except for ACE inhibitors, ARBs, and direct renin inhibitors under close BP-monitoring).	II a	C

bez subklinického poškodenia orgánov alebo bez výskytu klinických symptómov. Aktuálne odporúčania ESC odporúčajú prahové hodnoty pre antihypertenznú liečbu TKs 150 mmHg a/alebo TKd 95 mmHg, zároveň ten istý dokument odporúča ženám s preexistujúcou esenciálnou miernou hypertenziou nefarmakologický manažment (pozostávajúci len z pravidelných kontrol a obmedzenia fyzickej aktivity).

Mierna – stredne ťažká hypertenzia v gravidite je definovaná podľa ESC hodnotami TKs 140 – 159 mmHg (uvádzajú sa aj hodnoty TKs 140 – 169 mmHg) a/alebo TKd 90 – 109 mmHg (1, 3).

Kedy má teda lekár iniciovať antihypertenznú liečbu u žien s miernou preexistujúcou hypertenziou bez subklinického poškodenia orgánov alebo bez výskytu klinických symptómov? Vzhľadom na skutočnosť, že odporúčané prahové hodnoty pre iniciáciu antihypertenznej liečby sú hodnoty TKs 150 mmHg a/alebo TKd 95 mmHg, je potrebné jednoznačne vymedziť hodnoty TK, ktoré budú v gravidite definovať miernu a stredne ťažkú hypertenziu.

Mierna hypertenzia v gravidite by mala byť definovaná hodnotami TKs 140 – 149 mmHg a/alebo hodnotami TKd 90 – 94 mmHg, stredne ťažká hypertenzia v gravidite by mala byť definovaná hodnotami TKs 150 – 159 mmHg a/alebo hodnotami TKd 95 – 109 mmHg.

Hodnoty TKs ≥ 150 mmHg a/alebo TKd ≥ 95 mmHg by mali predstavovať v gravidite už stredne ťažkú hypertenziu a zároveň v súlade s aktuálnymi odporúčaniami ESC by zároveň predstavovali prahové hodnoty pre iniciáciu antihypertenznej liečby.

U žien s miernou preexistujúcou hypertenziou bez subklinického poškodenia orgánov alebo bez výskytu klinických symptómov by sa nefarmakologický manažment odporúčal len v prípade hodnôt TKs 140 – 149 mmHg a/alebo TKd 90 – 94 mmHg.

Ženy s preexistujúcou esenciálnou hypertenziou môžu často prestať užívať antihypertenzné lieky vzhľadom na to, že vo fyziologicky prebiehajúcej gravidite dochádza k poklesu tlaku krvi nielen u normotenzných žien, ale aj u žien s preexistujúcou hypertenziou (1). Ak je potrebná liečba, môžu pokračovať v ich aktuálnej medikácii s výnimkou liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém (trieda odporúčaní IIa, úroveň dôkazu C) (1). Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI), blokátory AT_1 receptorov angiotenzínu II (ARB, sartany) a priame inhibítory renínu sú v gravidite prísne kontraindikované kvôli ťažkej fetotoxicite (najmä v druhom a treťom trimestri) (1, 4, 8, 11, 12). U žien s preexistujúcou hypertenziou sa odporúča diéta s obmedzením príjmu sodíka (na rozdiel od žien s gestačnou hypertenziou, kde sa reštrikcia soli v potrave neodporúča) (11).

Ženy s preexistujúcou esenciálnou hypertenziou majú väčšinou miernu hypertenziu, ženy s preexistujúcou sekundárnou hypertenziou majú väčšinou stredne ťažkú hypertenziu.

Medikamentózna liečba gestačnej hypertenzie sa podľa súčasných odporúčaní iniciuje prahovými hodnotami TK $\geq 140/90$ mmHg, liečba preexistujúcej hypertenzie bez subklinického poškodenia orgánov a bez výskytu klinických symptómov počas gravidity sa iniciuje hodnotami TK $\geq 150/95$ mmHg (1).

Manažment hypertenzie v gravidite

Manažment hypertenzie v gravidite sa v ostatných rokoch významne nezmenil, vzhľadom na nedostatok EBM pre zavádzanie nových liečebných postupov (12).

Výber vhodnej antihypertenznej liečby pre gravidné ženy sa riadi triedou odporúčaní IIa a úrovňou dôkazu C (1).

Jediná štúdia liečby hypertenzie v gravidite (zameraná na sledovanie detí počas 7,5 roka) bola vykonaná pred viac ako 30 rokmi s α -metyldopou (1, 11).

Medzi antihypertenzíva prvej línie patrí α -metyldopa a labetalol. α -metyldopa patrí niekoľko rokov k najpoužívanejším antihypertenzným liekom v gravidite, liek je bezpečný pre plod a je vhodný aj u žien, ktoré vyžadujú liečbu už v prvom trimestri gravidity (1, 3, 4, 6, 8, 11, 12).

Labetalol v perorálnej forme je vhodný na liečbu stredne ťažkej hypertenzie v gravidite, znižuje TK a periférny cievy odpor, ale neovplyvňuje minútový a srdcový výdaj. U novorodencov nebol asociovaný s retardáciou rastu plodu, vyskytli sa prechodné hypotenzie, ktoré vymizli do 24 hodín a nevyžadovali si terapeutický zásah (1, 3, 6, 8, 11, 12).

Medzi antihypertenzíva druhej línie patria vhodné betablokátory (β -blokátory) a vhodné blokátory kalciových kanálov (1, 3, 4, 6, 8, 11, 12). Antihypertenzíva druhej línie by sa nemali podávať v prvom trimestri gravidity.

Betablokátory (β -blokátory)

Z β -blokátorov sa v gravidite uprednostňujú kardioselektívne β -blokátory, β -blokátory s ISA (vnútorná sympatometická aktivita) alebo β -blokátory so súčasným parciálnym α -blokujúcim účinkom (6).

Najviac literárnych údajov v súvislosti s graviditou je s používaním atenololu, metoprololu, pindololu, oxprenololu, acebutolu a celiprololu (4, 12). Z farmakologického hľadiska sa javia najpriaznivejšie acebutol a celiprolol, ktoré výraznejšie neovplyvňujú uteroplacentárnu perfúziu a nespôsobujú bradykardiu novorodencov, vzhľadom na dostupnosť sa u nás najčastejšie používajú celiprolol alebo metoprolol.

Atenolol by sa v gravidite nemal používať vzhľadom na výrazné zníženie systolického a minútového srdcového výdaja a výrazné zníženie prietoku cez uteroplacentárnu jednotku. V súvislosti s dlhodobjším podávaním atenololu na začiatku alebo uprostred gravidity boli popísané nižšie pôrodné hmotnosti novorodencov (2, 12).

Nebivolol (novší β -blokátor s vazodilatačnými vlastnosťami) sa zatiaľ pre použitie v gravidite neodporúča (pre nedostatok skúseností a informácií o použití lieku v gravidite).

Blokátory kalciových kanálov

Blokátory kalciových kanálov predstavujú viac efektívne lieky ako β -blokátory.

Z blokátorov kalciového kanála sú v gravidite liekom voľby isradipín alebo verapamil (1, 3, 5, 11).

Isradipín znižuje tlak krvi postupne a napriek tomu, že spôsobuje vazodilatáciu, neovplyvňuje významne prietok cez uteroplacentárnu jednotku. Je osobitne vhodný pre liečbu preeklampsie (pre ktorú je charakteristická vazokonstrikcia).

Verapamil je liekom voľby u žien s hypertenziou a súčasťou supraventrikulárnou tachykardiou.

V prípade nedosiahnutia cieľových hodnôt tlaku krvi monoterapiou sa odporúča kombinovaná antihypertenzná liečba.

V treťom trimestri sa môže použiť prazosín (selektívny α -blokátor) (2, 5) alebo klonidín (centrálne pôsobiaca látka) (12).

Použitie diuretík v gravidite je kontroverzné. Diuretiká znižujú prietok krvi v placentе, v dôsledku hypoperfúzie placenty môžu vzniknúť funkčné a neskôr i morfológické poruchy plodu.

Pri preeklampsii sú diuretiká kontraindikované (zmenšujú objem plazmy, čo vyvoláva aktiváciu vazokonstrikčných podnetov) (1, 4, 6, 8, 12).

Furosemid sa môže použiť len v indikácii symptomatickej liečby srdcového a renálneho zlyhania (6, 12).

Z rovnakých dôvodov sa pri gestačnej hypertenzii neodporúča reštrikcia soli.

Liečba ťažkej hypertenzie v gravidite

Podľa Odporúčaní ESH/ESC TKs ≥ 170 mmHg a/alebo TKd ≥ 110 mmHg u gravidných žien je závažnou situáciou a odporúča sa hospitalizácia (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1, 4, 8).

Magnézium sulfuricum (MgSO_4) (podávaný intravenózne) je liekom voľby na liečbu kŕčov a prevenciu eklampsie. Antikonvulzívna liečba magnéziom sa ukončuje až 48 hodín po pôrode (1, 4, 6).

Na liečbu ťažkej hypertenzie v gravidite možno zvoliť parenterálne podanie labetalolu (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1, 4, 6, 8), alternatívu predstavuje parenterálne podanie urapidilu (1, 5, 6).

Lieky je vhodné podávať v infúzii, rýchlosť infúzie a čas podávania sa riadia podľa aktuálnych hodnôt tlaku krvi. Pri nedostupnosti parenterálnej medikácie sa môže použiť nifedipín, ktorý sa podáva perorálne (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1, 3, 4, 11).

Na základe súčasných poznatkov nifedipín nie je vhodný pre dlhodobé používanie v gravidite, v súvislosti s jeho používaním sa uvádza riziko potenciálneho poškodenia plodu.

Boli publikované závažné hypotenzie u gravidných žien zapríčinené súčasným podávaním nifedipínu a MgSO_4 vzhľadom na synergický účinok nifedipínu a magnézia sulfátu (1, 4, 6, 9, 12).

Na liečbu ťažkej hypertenzie v gravidite sa už neodporúča parenterálny hydralazín (3, 8).

Pri malígnej hypertenzii sa v gravidite môže výnimočne použiť (z vitálnej indikácie matky) nitroprusid sodný podávaný v infúzii (1, 8, 11).

Pri preeklampsii spojenou s pľúcny edémom sa odporúča intravenózna infúzia s nitroglycerínom (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1, 8).

Americké odporúčania klasifikujú látky pre použitie v gravidite podľa FDA na látky najbezpečnejšie (A), látky relatívne bezpečné (B), látky suspektné z vyvolania poruchy reprodukčných funkcií (C), látky, ktoré sa môžu použiť len pri ohrození života matky (D) a lieky kontraindikované v gravidite (X).

V liečbe chronickej hypertenzie v gravidite sú liekom voľby metyldopa, labetalol, nifedipín, hydralazín, β -blokátory a hydrochlórtiazid.

Pre liečbu ťažkej hypertenzie v gravidite sú liekom voľby parenterálny labetalol, hydralazín alebo perorálny nifedipín, z vitálnej indikácie matky sa môže použiť nitroprusid sodný. ACE inhibítory a ARB sú v gravidite kontraindikované (13).

Americké odporúčania pre liečbu chronickej hypertenzie v gravidite sú uvedené v **tabuľke 2** (14), odporúčania pre liečbu ťažkej hypertenzie v gravidite sú uvedené v **tabuľke 3** (14).

Pri jednotlivých liekoch je uvedený FDA riziko, odporúčané dávkovanie a komentár k liečbe (13).

Prevencia hypertenzie v gravidite

U vysoko rizikových žien s anamnézou predčasného nástupu preeklampsie (< 28 týždňov) sa odporúčajú preventívne nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (ASA).

Súčasný Odporúčania ESC 2011 odporúčajú dennú dávku ASA 75 – 100 mg, s liečbou sa má začať pred 16. týždňom gravidity a liečba má pokračovať do pôrodu dieťaťa (1).

NICE Guidelines 2010 odporúčajú ženám s vysokým rizikom preeklampsie dennú dávku ASA 75 mg od 12. týždňa gravidity. Liečba má pokračovať do pôrodu dieťaťa (15).

V Odporúčaní NICE sú ženy s vysokým rizikom preeklampsie definované prítomnosťou hypertenznej choroby v priebehu predchádzajúcej gravidity alebo chronickým ochorením obličiek, autoimúnnym ochorením (napríklad systémový lupus erythematosus alebo antifosfolipidový syndróm), prítomnosťou diabetes mellitus 1. alebo 2. typu, prítomnosťou chronickej hy-

Tabuľka 2 Liečba chronickej hypertenzie v gravidite a FDA riziko (14)

Table 2 Treatment for chronic hypertension in pregnancy and FDA risk (14)

Liečivo (Drugs)	FDA riziko (FDA risk)	Dávka (Dose)	Obavy a komentáre (Concerns or Comments)
Metyldopa (Methyldopa)	B	0,5 – 3,0 g/d v 2 rozdelených dávkach (0,5-3,0 g/d in 2 divided doses)	Liekom voľby podľa pracovnej skupiny NPBEH; bezpečnosť po prvom trimestri dokumentovaná, vrátane 7-ročného sledovania – (hodnotenia detí). (Drug of choice according to NPBEH working group; safety after first trimester well documented, including 7-year follow-up evaluation of offspring).
Labetalol	C	200 – 1 200 mg/d v 2 – 3 rozdelených dávkach (200-1200 mg/d in 2-3 divided doses)	Získava na popularite, obavy týkajúce sa obmedzenia rastu a neonatálnej bradykardie sa nepotvrdili. (Gaining in popularity, as concerns relating to growth restriction and neonatal bradycardia do not seem to have materialized.)
Nifedipín (Nifedipine)	C	30 – 120 mg/d	Môže ovplyvňovať (spomaliť) pôrod a má synergickú interakciu so síranom horečnatým; s inými blokátormi vápnikových kanálov sú malé skúsenosti. (May inhibit labor and have synergistic interaction with magnesium sulfate; small experience with other calcium-entry blockers).
Hydralazín (Hydralazine)	C	50 – 300 mg/d v 2 – 4 rozdelených dávkach (50-300 mg/d in 2-4 divided doses)	Niekoľko kontrolovaných štúdií, dlhodobé skúsenosti s viacerými sympatolytikami, môžu spôsobiť novorodeneckú trombocytopéniu. (Few controlled trials, long experience with few sympatholytic agents; may cause neonatal thrombocytopenia).
β-blokátory (β-receptor blockers)	C	Závisí od konkrétnej látky (Depends on specific agent)	Môžu spôsobiť fetálnu bradykardiu a zníženie uteroplacentárneho prietoku, tento účinok môže byť menší u látok s parciálnou agonistickou aktivitou; môžu poškodiť plod navodením hypoxického stresu; nebezpečenstvo rastovej retardácie, keď sa indikujú v prvom alebo druhom trimestri (atenolol). [May cause fetal bradycardia and decrease uteroplacental blood flow, this effect may be less for agents with partial agonist activity; may impair fetal response to hypoxic stress; risk for growth retardation when started in first or second trimester (atenolol)].
Hydrochlórtiazid (Hydrochlorothiazid)	C	25 mg/d	Väčšina kontrolovaných štúdií u normotenzných gravidných žien, (v porovnaní s hypertenznými), môže spôsobiť hypovolémiu a elektrolytové poruchy; vhodný v kombinácii s metyldopou a vazodilatornými látkami kvôli kompenzácii retencie tekutín. (Majority of controlled studies in normotensive pregnant women rather than hypertensive patients, can cause volume depletion and electrolyte disorders; may be useful in combination with methyldopa and vasodilator to mitigate compensatory fluid retention).
ACE inhibítory a ARB (ACE inhibitors and AT1 receptor antagonist)	D – v prvom trimestri X – v druhom trimestri, v treťom trimestri (D – during first trimester X – during second and third trimesters)		Ich použitie je asociované s anomáliami a fetopatiou, oligohydramnión, retardácia rastu a u novorodencov, anurické zlyhanie obličiek (ktoré môže byť fatálne). (Use associated with major anomalies plus fetopathy, oligohydramnion, growth restriction, and neonatal anuric renal failure, which may be fatal).

FDA – Food and Drug Administration

pertenzie. Profylaktická dávka ASA sa odporúča aj ženám s viac ako jedným z uvedených rizikových faktorov preeklampsie (prvá gravidita, vek 40 rokov a viac, interval medzi graviditami viac ako 10 rokov, BMI 35 kg/m² alebo viac pri prvej návšteve, rodinná anamnéza preeklampsie, viacpočetná gravidita) (4, 8, 15).

Ukončenie gravidity

Prístup k ukončeniu gravidity závisí od gestačného týždňa a progresie ochorenia.

Z hľadiska matky je definitívnou liečbou preeklampsie ukončenie gravidity.

Ak sa preeklampsia diagnostikuje po 36. týždni gravidity (kedy už nehrozí nebezpečenstvo nezrelosti plodu), odporúča sa ukončiť graviditu (6).

Ak sa preeklampsia rozvinie pred 32. týždňom gravidity (kedy je plod ešte stále nezrelý), malo by sa zvážiť oddialenie pôrodu (pokiaľ je hypertenzia mierna a nie sú zjavné odchýlky v renálnych, hepatálnych a koagulačných parametroch) (9).

Ambulantnú liečbu možno zvážiť u asymptomatických pacientok s dobrou odpoveďou na liečbu a bez prítomnosti výraznejšej proteinúrie. V ťažkých prípadoch preeklampsie je nevyhnutné ukončiť graviditu bez zreteľa na zrelosť plodu (6).

Medzi 32. – 36. týždňom gravidity nie je zrelosť plodu veľmi závažným faktorom, graviditu je nevyhnutné ukončiť, pokiaľ dôjde k progresii ochorenia (6).

Na progresiu k ťažším formám treba myslieť pri tlaku krvi ≥ 160/110 mmHg (nereagujúcom na liečbu), pri bolestiach hlavy, poruchách vízu, pri bolestiach v epigastriu či pravom

Tabuľka 3 Liečba ťažkej hypertenzie v gravidite a FDA riziko (14)*Table 3* Drugs for urgent control of severe hypertension in pregnancy and FDA risk (14)

Liečivo (Drugs)	FDA riziko (FDA risk)	Dávka (Dose)	Obavy a komentáre (Concerns or Comments)
Labetalol (i.v.)	C	20 mg i.v., potom 20 – 80 mg každých 20 – 30 min, titrovať do maximálnej dávky 300 mg; alebo kontinuálna infúzia 1 – 2 mg/min (20 mg i.v., then 20-80 mg every 20-30 min, up to a maximum of 300 mg; or constant infusion of 1-2 mg/min)	V gravidite je menej skúseností v porovnaní s hydralazínom. V porovnaní s ostatnými vazodilatanciami pravdepodobne menšie riziko pre tachykardie a arytmiu. (Experience in pregnancy less than with hydralazine; probably less risk for tachycardia and arrhythmia than with other vasodilators).
Hydralazín (i.v.) (Hydralazin)	C	5 mg i.v alebo i.m, potom 5 – 10 mg každých 20 – 40 min; alebo kontinuálna infúzia 0,5 – 10 mg/h (5 mg i.v or i.m, then 5-10 mg every 20-40 min; or constant infusion of 0,5-10 mg/h)	Liekom voľby podľa pracovnej skupiny NHBEP; viacročné skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou. (Drug of choice according to NHBEP working group; long experience of safety and efficacy).
Nifedipín (p.os) (Nefedipin orally)	C	Odporúčajú sa iba tablety; 10 – 30 mg per os, podľa potreby opakovane podať o 45 minút (Tablets recommended only; 10-30 mg orally, repeat in 45 min if needed).	Možnosť ovplyvňovania pôrodu. (Possible interference with labor).
Nitroprusid (i.v. infúzia) (i.v. infusion)	C – D	Kontinuálna infúzia 0,5 – 10 µg/kg/min (Constant infusion of 0,5-10 µg/kg/min)	Možnosť kyanidovej toxicity; liek vitálnej indikácie. (Possible cyanide toxicity; agent of last resort).

FDA – Food and Drug Administration

hypochondriu, zvracaní, hyperreflexii, iniciálnom či rozvinutom štádiu pľúcneho edému, vzostupe hepatálnych testov, pri progredujúcom renálnom zlyhaní (vzostup kreatinínu v sére, významná proteinúria), pri zvýšení kyseliny močovej v sére, pri poklese trombocytov, pri abnormalitách koagulácie, pri vzniku HELLP syndrómu (5, 6, 9, 10).

Zo strany plodu predstavuje indikáciu na ukončenie gravidity akútna alebo chronická hypoxia, asfyxia plodu, fetal distress, známky intrauterinnej rastovej retardácie (5, 9, 10). Podľa súčasných Odporúčaní ESH/ESC indukcia pôrodu sa odporúča pri gestačnej hypertenzii s proteinúriou so závažnými príznakmi (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu C) (1).

Antihypertenzná liečba po pôrode

Antihypertenzná liečba po pôrode má zohľadňovať laktáciu. Všetky podávané antihypertenzíva sa vylučujú do materského mlieka, koncentrácia väčšiny antihypertenzív v materskom mlieku je veľmi nízka, okrem propranololu a nifedipínu, ktorých koncentrácie v materskom mlieku sú podobné ako v plazme matky (1, 4, 8, 9, 11).

Tlak krvi u žien s gestačnou hypertenziou sa po pôrode postupne znižuje (gestačná hypertenzia pretrváva maximálne 42 dní po ukončení gravidity).

Väčšina žien s preexistujúcou hypertenziou má hypertenziu 1. stupňa, u týchto žien sa odporúča počas dojčenia vysadiť antihypertenzíva, monitorovať tlak krvi. Antihypertenzná terapia by mala znovu pokračovať po ukončení dojčenia.

Ženy s preexistujúcou hypertenziou 2. stupňa budú vyžadovať po pôrode antihypertenznú liečbu. Vo včasnom popôrodnom období sa neodporúčajú diuretiká (vzhľadom na redukciu objemu materského mlieka). Expozícia novorodencov α -metyldopou v materskom mlieku je nízka a pre novorodencov bezpečná, treba zvážiť podávanie α -metyldopy matkám (vzhľadom na možné depresie po pôrode).

Dojčiacim ženám sa nepodávajú vyššie dávky β -blokátorov, pretože môžu vyvolať bradykardiu novorodencov. Atenolol a metoprolol sa koncentrujú v materskom mlieku a môžu mať vplyv na novorodencov. V liečbe sa uprednostňuje labetalol.

Blokátory kalciového kanála sa vylučujú do materského mlieka v nízkych koncentráciách, zrejme bez nežiaducich účinkov na novorodencov.

ACEI a sartany sa nepoužívajú pre možné nežiaduce neonatálne renálne účinky.

Obavy sú opodstatnené u veľmi nedonosených novorodencov (výnimku predstavuje kaptopril, ktorý sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách).

Organizácia dispenzárnej starostlivosti

Prínosom dispenzarizácie žien s hypertenziou v gravidite v špecializovaných ambulanciách pre liečbu hypertenzie je diagnostika hypertenzie, včasné zistenie rizikových žien, pravidelné monitorovanie klinického stavu i laboratórnych parametrov, začatie terapie hypertenzie v gravidite, rozpoznanie klinických i laboratórnych príznakov, ktoré poukazujú na prechod do ťažkej formy preeklampsie a odporúčanie

vhodného termínu ukončenia gravidity. Od správneho rozpoznania druhu hypertenzie a správnej liečby závisí život a zdravie nielen matky, ale aj jej plodu (5, 6).

Jedným zo zásadných problémov starostlivosti o pacientky s hypertenziou v gravidite je organizačné zabezpečenie dispenzarizácie v praxi, s čím súvisí priama zodpovednosť za diagnostiku a liečbu. S vyššie uvedenými problémami súvisia aj otázky etické a forenzné.

Podľa súčasného konsenzu dispenzarizáciu pacientok s hypertenziou v gravidite vedie pôrodník v spolupráci s internistom. Internista vykonáva diferenciálnu diagnostiku hypertenzie a je zodpovedný za antihypertenznú terapiu. Indikácia a spôsob ukončenia gravidity patria úplne do kompetencie pôrodníka.

Prognóza

Ženy, ktoré majú hypertenziu v prvej gravidite, majú vyššie riziko hypertenzie v nasledujúcej gravidite. Riziko hypertenzie je tým vyššie, čím skôr sa hypertenzia v prvej gravidite objavila. Ženy s gestačnou hypertenziou majú vyššie riziko rozvoja hypertenzie a cievej mozgovej príhody v neskoršej fáze života. Hypertenzné ochorenia v gravidite boli uznané ako významný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení u žien (1, 3, 8).

Záver

V rámci odporúčaní nie je konsenzus a táto absencia konsenzu prispieva k slabej adherencii k odporúčaniam.

Základnou úlohou oficiálnych odborných odporúčaní pre klinickú prax je definovať účinnú a bezpečnú liečbu pre matku i plod a takto zabezpečiť optimálnu liečebnú stratégiu.

V rámci SR by bolo potrebné, aby štandardné odporúčania pre diagnostiku a liečbu hypertenzie v gravidite boli publikované a aktuálne revidované.

Literatúra

- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom-Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of the Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:3147-3197. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218
- Chalmers J, Macmahon S, Mancia G, Whitworth J, et al. The Guidelines Subcommittee of the WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999;17:151-183.
- Zanchetti A, Cifková R, Fagard R, Kjeldsen S, et al. Guidelines-Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053.
- Heazell A, Norwitz ER, Kenny LC, Baker PN. Hypertension in pregnancy. 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2010:190.
- Janků K. Hypertenze v těhotenství. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Brně; 1998:170.
- Janků K, Janků P. Hypertenze v těhotenství. In: Janků K, Janků P. Kardiovaskulární choroby v těhotenství. 2. vyd. Brno: Masarykova univerzita v Brně; 2005:211-233.
- Cifková R. Měření kauzálního krevního tlaku. In: Widimský J a kol. Hypertenze. 2. vyd. Praha: Triton; 2004:54-62.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-1536. doi:10.1093/eurheartj/ehm236.
- Cifková R. Léčba hypertenze v těhotenství. Remedia; 2007;3:258-262.
- Měchurová A. Preeklampsie. In: Hájek Z a kol. Rizikové a patologické těhotenství. 1. vyd. Praha: Grada; 2004:95-107.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-2572.
- Oakley C, Child A, Jung B, Presbitero P, et al. Guidelines. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:761-781.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham G. Hypertension in pregnancy. Journal of the American Society of Hypertension 2008; 2(6):484-494.
- Alpern RJ, Hebert SC. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and pathophysiology. 4th ed. San Diego, CA: Elsevier; 2008; 2386.
- NICE guidelines for the management of hypertension in pregnancy. Clinical guidelines, CG107, August 2010, last modified January 2011, <http://www.nice.org.uk/guidance/CGI>