

Hypertension in pregnancy. How to manage patients according to the latest recommendations

Hypertenzia v gravidite. Ako postupovať v manažmente pacientiek podľa najnovších odporúčaní

Beňová K¹, Vachulová A², Sirotiaková J³

¹Ambulancia vnútorného lekárstva, FNsP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika

Benova K, Vachulova A, Sirotiakova J. **Hypertension in pregnancy. How to manage patients according to the latest recommendations.** Cardiology Lett. 2023;32(2):82–91

Abstract. Hypertensive disorders in pregnancy are some of the most frequent complications of pregnancy, including a wide spectrum of a nosological unit of various etiology, course, and prognosis. Pregnant patients with hypertension require regular follow up. It is important to identify women with a high risk of developing preeclampsia. In each patient, it is necessary to administer effective antihypertensive treatment for the mother while maintaining the safety of the administered treatment for the fetus. The review outlines the definition, classification and treatment of patients with hypertension during pregnancy, taking into account the availability of medications in the conditions of the Slovak Republic. Tab. 7, Ref. 11, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pregnancy – hypertension – gestational hypertension – preeclampsia – antihypertensive treatment in pregnancy

Beňová K, Vachulová A, Sirotiaková J. **Hypertenzia v gravidite. Ako postupovať v manažmente pacientiek podľa najnovších odporúčaní.** Cardiology Lett. 2023;32(2):82–91

Abstrakt. Hypertenzné choroby v gravidite predstavujú jednu z najčastejších sa vyskytujúcich komplikácií gravidity, zahŕňajú široké spektrum nozologických jednotiek s rôznou etiológiou, priebehom a prognózou. Pacientky s hypertenziou v gravidite vyžadujú pravidelné monitorovanie klinického stavu. Dôležité je rozpoznanie žien s vysokým rizikom vzniku preeklampsie. U každej pacientky je potrebné podávanie účinnej antihypertenzívnej liečby pre matku pri súčasnom zachovaní bezpečnosti podávanej liečby pre plod. Prehľadový článok je zameraný na

Z ¹Ambulancie vnútorného lekárstva, FNsP J. A. Reimana Prešov, ²Kardiologickej kliniky LFUK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. v Bratislave a ³Interného oddelenia, NsP Myjava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 4. februára 2023; prijaté dňa 2. marca 2023

Adresy pre korešpondenciu: MUDr. Katarína Beňová, PhD., Ambulancia vnútorného lekárstva, FNsP J. A. Reimana Prešov, Hollého 14, 080 01 Prešov, Slovenská republika, e-mail: benova.katarina@seznam.cz. MUDr. Anna Vachulová, PhD., Kardiologická klinika LFUK a Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. v Bratislave, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: anna.vachulova@nusch.sk. Doc. MUDr. Jana Sirotiaková, PhD., Interné oddelenie, NsP Myjava, Staromyjavská 59, 907 01 Myjava, Slovenská republika, e-mail: janasirotiakova@post.sk

definíciu, klasifikáciu a liečbu pacientiek s hypertenziou v gravidite so zreteľom na dostupnosť preparátov v podmienkach Slovenskej republiky. Tab. 7, Lit. 11, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: gravidita – hypertenzia – gestačná hypertenzia – preeklampsia – antihypertenzívna liečba hypertenzie v gravidite

Hypertenzné choroby v gravidite zostávajú hlavnou príčinou materskej, fetálnej a neonatálnej morbidity a mortality. Hypertenzné choroby v gravidite komplikujú 10 % gravidít (1). Podľa údajov NHANES je výskyt hypertenzie u žien v reprodukčnom veku 7,7 %. Hypertenzné choroby v gravidite zahŕňajú široké spektrum diagnóz, od preexistujúcej hypertenzie, gestačnú hypertenziu, preeklampsiu, eklampsiu (2).

Definícia hypertenzie v gravidite

Hypertenzia v gravidite je založená na absolútnych hodnotách tlaku krvi (TK), systolický TK (sTK) ≥ 140 mmHg a/alebo diastolický TK (dTK) ≥ 90 mmHg. Podľa závažnosti niektoré klasifikácie rozlišujú len mierne stredne ťažkú hypertenziu (hodnoty sTK 140 – 159 mmHg a/alebo dTK 90 – 109 mmHg) a ťažkú hypertenziu (hodnoty TK $\geq 160/110$ mmHg).

Niektoré klasifikácie rozlišujú osobitne miernu hypertenziu, stredne ťažkú hypertenziu a ťažkú hypertenziu. Hodnoty TK $\geq 170/110$ mmHg predstavujú emergenciu (1, 2). Rozdelenie hypertenzie podľa závažnosti je uvedené v **tabuľke 1**.

Meranie tlaku krvi v gravidite

Tlak krvi u gravidných žien sa má merať v sediacej polohe alebo v polohe na ľavom boku s primerane veľkou manžetou na úrovni srdca. Na meranie TK sa majú použiť iba zariadenia validované podľa uznávaných protokolov. Manžeta tlakomera sa nafúka nad očakávanú hranicu TK, odčítanie TK sa robí na základe auskultácie Korotkovových fenoménov, sTK sa odčíta v I. fáze, dTK sa odčíta v V. fáze (vymiznutie oziev). U gravidných žien niekedy nedochádza k vymiznutiu oziev, vtedy sa dTK odčíta v IV. fáze (oslabenie oziev). Použitie nedostatočne širokej manžety u obéznych žien s obvodom ramena

> 34 cm má za následok odčítanie vyšších hodnôt TK, použitie normálnej manžety u astenických žien s obvodom ramena < 27 cm dáva falošne nízke hodnoty.

Hodnoty TK zodpovedajúce hypertenzii musia byť potvrdené pri dvoch nezávislých meraniach. Hodnoty TK namerané počas 24-hodinového monitorovania sú nadradené konvenčným meraniam (2 – 4).

Klasifikácia hypertenzie v gravidite

Klasifikácia hypertenzie v gravidite podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní je uvedená v **tabuľke 2**.

Preexistujúca hypertenzia

Diagnóza preexistujúcej hypertenzie je jednoznačná len vtedy, keď existuje anamnestický údaj o výskyte hypertenzie už pred graviditou, alebo pred 20. gestačným týždňom. Vo viac ako 90 % ide o esenciálnu hypertenziu, ťažšie formy preexistujúcej hypertenzie predstavujú sekundárne hypertenzie. Sekundárne hypertenzie majú v porovnaní s esenciálnou hypertenziou nepriaznivejší dopad na fetálnu a materskú morbiditu a mortalitu, preto je v diagnostike a manažmente hypertenzie dôležité vylúčiť sekundárne príčiny. Príčinami sekundárnej hypertenzie sú najčastejšie chronické ochorenia obličiek, hyperaldosteronizmus, renovaskulárne ochorenie, koarktácia aorty, Cushingov syndróm, feochromocytóm, ochorenia štítnej žľazy, obštrukčné spánkové apnoe,

Tabuľka 1 Rozdelenie hypertenzie podľa závažnosti podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní (upravené podľa 1)

Rozdelenie hypertenzie podľa závažnosti	Systolický tlak krvi mmHg	Diastolický tlak krvi mmHg
mierna – stredne ťažká	140 – 159	90 – 109
mierna	140 – 149	90 – 99
stredne ťažká	150 – 159	100 – 109
ťažká	≥ 160	≥ 110
emergencia	≥ 170	≥ 110

Tabuľka 2 Klasifikácia hypertenzie v gravidite podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní (upravené podľa 1)

	Vznik	Proteinúria (PÚ)
Preexistujúca hypertenzia	prítomná pred graviditou	môže, ale nemusí byť prítomná
Gestačná hypertenzia	vznik de novo po 20. týždni gravidity	bez proteinúrie
Preeklampsia	vznik de novo po 20. týždni gravidity	PÚ $\geq$ 0,3 g/24 h ACR $\geq$ 30 mg/mmol
Preexistujúca hypertenzia plus superponovaná gestačná hypertenzia s proteinúriou	po 20. týždni gravidity ďalšie zvýšenie TK	PÚ $\geq$ 0,3 g/24 h ACR $\geq$ 30 mg/mmol
Antenatálne neklasifikovateľná hypertenzia	reklasifikuje sa po pôrode	môže, ale nemusí byť prítomná

ACR – albumín/kreatín ratio (pomer), PÚ – proteinúria

reumatologické ochorenia. Pri preexistujúcej hypertenzii proteinúria môže, ale nemusí byť prítomná. Preexistujúca hypertenzia pretrváva aj po ukončení gravidity. Ženy s esenciálnou hypertenziou a normálnymi renálnymi funkciami majú zväčša dobrú prognózu, napriek tomu prítomnosť preexistujúcej hypertenzie predstavuje rizikový faktor pre vývoj superponovanej preeklampsie (ktorá sa vyvinie asi u 20 – 25 % žien s preexistujúcou hypertenziou) (1, 3 – 6).

Gestačná hypertenzia

Gestačná hypertenzia sa vyvíja po 20. týždni gravidity, proteinúria nie je prítomná. Vo väčšine prípadov vymizne do 42 dní po pôrode (1).

Preeklampsia

Preeklampsia sa vyvíja po 20. týždni gravidity. Preeklampsia predstavuje špecifické ochorenie pre graviditu, pri ktorom dochádza k multiorgánovému poškodeniu organizmu a zvýšenie TK je len jedným z príznakov tohto ochorenia. Pre preeklampsiu je typická periférna vazokonstrikcia, redukovaný objem plazmy, znížený systolický a minútový objem, hypoperfúzia tkanív dôležitých orgánov (obličiek, pečene, mozgu, pľúc, uteroplacentárnej jednotky, krvotvorného systému, ciev). Pre preeklampsiu je typická signifikantná proteinúria $\geq$ 0,3 g/24 h (alebo pomer albumín/kreatinín $\geq$ 30 mg/mmol). V klasifikácii preeklampsie podľa závažnosti neexistuje zhoda, niektorí autori rozdeľujú preeklampsiu na miernu a závažnú, iní odporúčajú uprednostňovať termíny menej závažná a závažná (dôvodom je zdôraznenie pre akúkoľvek formu preeklampsie, pretože preeklampsia predstavuje ochorenie, ktoré progreduje takmer vždy).

Progresiu k závažným formám treba brať do úvahy pri hodnotách TK $\geq$ 160/110 mmHg nereagujúcich na liečbu, pri bolestiach hlavy, poruchách vízu, pri bolestiach v epigastriu či pravom hypochondriu, vracaní, hyperreflexii, iniciálnom či rozvinutom štádiu pľúcneho edému, vzostupe hepatálnych testov, pri progredujúcom renálnom zlyhaní, pri abnormalitách koagulácie, pri trombocytopénii (1 – 4).

Život ohrozujúcou komplikáciou preeklampsie je vývoj **HELLP syndrómu** (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) spojený s hemolýzou, eleváciou hepatálnych enzýmov a trombocytopéniou. Dominantným klinickým príznakom je bolesť v epigastriu a/alebo v pravom hypochondriu, nauzea, zvracanie, hypertenzia. V začiatkovej fáze HELLP syndrómu býva vzostup AST oproti ALT, o hemolýze svedčí pokles hematokritu, hyperbilirubinémia a zvýšenie LDH.

Ďalšou život ohrozujúcou komplikáciou preeklampsie je **eklampsia** (záchvaty tonicko-klonických kŕčov alebo poruchy vedomia až kóma).

Porušený uteroplacentárny a umbilikálny prietok môže spôsobiť retardáciu rastu plodu, hypoxémiu, acidózu, nezrelosť, alebo viesť k intrauterinnému úmrtiu plodu (1, 3, 4).

Vysoké riziko vzniku preeklampsie predstavujú hypertenzné ochorenia počas predchádzajúcej gravidity, chronické ochorenia obličiek, autoimunitné ochorenia (systémový lupus erytematosus alebo antifosfolipidový syndróm), diabetes mellitus typu 1 alebo typu 2, preexistujúca hypertenzia (1,7).

Stredné riziko preeklampsie zahŕňa prítomnosť viac ako jedného z nasledujúcich rizikových faktorov: prvá gravidita, vek 40 rokov a viac, interval medzi graviditami viac ako 10 rokov, BMI viac ako 35 kg/m² pri prvej

návšteve, rodinná anamnéza preeklampsie, viacnásobná gravidita (1, 7).

Preexistujúca hypertenzia plus superponovaná gestačná hypertenzia s proteinúriou

Väčšina žien s preexistujúcou esenciálnou hypertenziou má miernu hypertenziu a normálne renálne parametre. Ťažké formy hypertenzie sa môžu vyskytnúť u žien s preexistujúcou sekundárnou hypertenziou. Pri fyziologicky prebiehajúcej gravidite TK mierne klesá (najnižšie hodnoty TK sú v polovici gravidity) a tento pokles TK sa týka aj žien s preexistujúcou hypertenziou (pokiaľ gravidita prebieha fyziologicky). Treba zdôrazniť, že prítomnosť preexistujúcej hypertenzie stále predstavuje rizikový faktor pre vývoj superponovanej preeklampsie, ktorá sa vyvinie asi u 20 – 25 % žien s preexistujúcou hypertenziou. Na vývoj superponovanej preeklampsie treba myslieť u žien s preexistujúcou hypertenziou, u ktorých po 20 týždni gravidity dochádza k vzostupu TK a v moči sa objavuje signifikantná proteinúria. U pacientiek s preexistujúcou renálnou hypertenziou je dôležité zistiť proteinúriu (kvantitatívne za 24 hodín) už na začiatku gravidity, pri vývoji superponovanej preeklampsie býva proteinúria od 20. týždňa gravidity na vzostupe (1).

Antenatálne neklasifikovateľná hypertenzia

Hypertenzia sa zistí počas gravidity, ale neexistuje anamnestický údaj o výskyte hypertenzie už pred graviditou, alebo pred 20. gestačným týždňom. Reklasifikuje

sa po pôrode. Ak hypertenzia pretrváva po pôrode, reklasifikuje sa na preexistujúcu hypertenziu, ak vymizne do 42 dní po pôrode, reklasifikuje sa na gestačnú hypertenziu (1).

Odporúčané laboratórne vyšetrenia pri monitorovaní žien s hypertenziou v gravidite

U žien s hypertenziou v gravidite sa pravidelne monitorujú uvedené laboratórne parametre: krvný obraz, moč chemicky + sediment, renálne parametre, kyselina močová, bilirubín, hepatálne testy, plazmatické bielkoviny, albumíny, albumín/globulínový kvocient, laktátdehydrogenáza (LDH). U všetkých pacientiek je potrebné vyšetriť proteinúriu/albuminúriu opakovane. Všetky gravidné ženy majú mať vyšetrenú proteinúriu vo včasnej gravidite na detekciu preexistujúceho renálneho ochorenia a v druhej polovici gravidity na skríning preeklampsie (1, 3, 4, 6).

Vhodné je zvážiť doplnenie ďalších vyšetrení: sonografické vyšetrenie brucha so zameraním na obličky, vyšetrenie katecholamínov, Dopplerometrické vyšetrenie uterinných artérií (po 20. gestačnom týždni).

Laboratórne ukazovatele vo fyziologickej gravidite a pri preeklampsii sú uvedené v **tabuľke 3**.

Zmeny tlaku krvi v priebehu dňa

Hodnoty TK sa fyziologicky menia aj v priebehu dňa. U zdravých gravidných žien sú najvyššie hodnoty TK ráno po prebudení a odpoľudnia, najnižšie hodnoty

Tabuľka 3 Laboratórne ukazovatele vo fyziologickej gravidite a pri preeklampsii (upravené podľa 4, 6)

	Fyziologická gravidita	Preeklampsia	Preeklampsia závažná
Proteinúria	–	≥ 0,3 g/24 h	≥ 5 g/24 h
ACR		≥ 30 mg/mmol	
Kreatinín v sere	< 88 umol/l	≥ 88 umol/l	≥ 125 umol/l
Kyselina močová v sére	< 270 umol/l do 32 t. < 320 umol/l od 32 t.	≥ 270 umol/l do 32 t. ≥ 320 umol/l od 32 t.	≥ 350 umol/l
Hemoglobín	< 140 g/l	≥ 140 g/l	
Hematokrit	< 0,40	≥ 0,40	
Trombocyty	≥ 150 000/ml	< 150 000/ml	
Bilirubín, AST, ALT	–	↑	↑
Plazmatické bielkoviny, albumíny	–	↓	↓
Albumín/globulínový kvocient	1,4	< 1,0	0,5
LDH	–	↑	↑
HELLP syndróm			

ACR – pomer albumín/kreatinín (albumín/kreatinín ratio), AST – aspartátamniotransferáza, ALT – alanínaminotransferáza, LDH – laktátdehydrogenáza

TK sú okolo 24. hodiny. Pri preexistujúcej hypertenzii je zachovaný rovnaký denný rytmus. Pri preeklampsii je rytmus obrátený. TK dosahuje maxima okolo polnoci, minimum odpoľudnia (3, 4).

Zmeny tlaku krvi v priebehu dňa u zdravých gravidných žien a pri preeklampsii sú uvedené v **tabuľke 4**.

Terapia hypertenzie v gravidite

Prahové hodnoty pre začatie liečby hypertenzie v gravidite podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní sú na úrovni sTK ≥ 140 mmHg a/alebo dTK ≥ 90 mmHg u žien s gestačnou hypertenziou s proteinúriou alebo bez proteinúrie, u žien s gestačnou hypertenziou nasadajúcou na chronickú hypertenziu, u žien s artériovou hypertenziou so subklinickými prejavmi orgánového poškodenia alebo s výskytom klinických symptómov (bolesti hlavy, poruchy videnia, bolesti v epigastriu). Vo všetkých ostatných prípadoch sa začatie medikamentózne liečby odporúča pri hodnotách sTK ≥ 150 mmHg a/alebo dTK ≥ 95 mmHg (1, 2, 6).

Nefarmakologický manažment hypertenzie v gravidite

Nefarmakologický manažment hypertenzie v gravidite zahŕňa správnu životosprávu a zmenu životného štýlu, zákaz fajčenia. Reštrikcia príjmu soli sa odporúča len u žien s preexistujúcou hypertenziou. Randomizované štúdie o diétnych a režimových intervenciách dokázali minimálne ovplyvniť hodnoty TK v gravidite. Obozretno možno pokračovať v pravidelnom cvičení. V gravidite sa neodporúča redukcia hmotnosti, a to ani u obéznych žien (nebezpečenstvo nízkej pôrodnej hmotnosti). Obéznym ženám (BMI ≥ 30 kg/m²) sa odporúča vystríhať sa nárastu na hmotnosti o viac ako 6,8 kg (1, 2, 5).

Farmakologický manažment hypertenzie v gravidite

U žien s preexistujúcou hypertenziou, ktoré plánujú graviditu, by mala byť antihypertenzívna liečba upravená tak, aby v nej mohli počas gravidity pokračovať. Podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní ženy s preexistujúcou hypertenziou môžu pokračovať počas gravidity v ich aktuálnej farmakoterapii s výnimkou liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS): ACE inhibítory, ARB (sartany) a priame renínové inhibítory (aliskirén). Lieky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém sú v gravidite kontraindikované najmä v druhom a treťom trimestri pre možnosť fetálnej toxicity. V liečbe preexistujúcej hypertenzie sa môžu s opatrnosťou použiť aj diuretiká. Pokiaľ gravidita prebieha fyziologicky, u niektorých žien možno pre fyziologický pokles TK vysadiť ich medikáciu v prvej polovici gravidity.

V rámci odporúčaní pre farmakologickú liečbu hypertenzie v gravidite neexistuje jednoznačný konsenzus, antihypertenzívna liečba v gravidite sa významne nemení niekoľko rokov vzhľadom na nedostatok medicínskych dôkazov na podávanie novej terapie.

Výber vhodných antihypertenzívnych látok v jednotlivých krajinách je ovplyvnený ich aktuálnou dostupnosťou (1, 2, 7 – 11).

U žien s vysokým alebo stredným rizikom preeklampsie sa odporúča **profylakticky kyselina acetylsalicylová (ASA)** v dennej dávke 100 – 150 mg od 12. týždňa gravidity do 36. – 37. týždňa gravidity (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu A) (1).

Podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní je cieľom farmakoterapie v gravidite redukcia rizika zo strany matky pri súčasnom zachovaní bezpečnosti podávanej liečby pre plod.

Klinické štúdie počas gravidity boli za posledných 20 rokov veľmi obmedzené, išlo prevažne o štúdie

Tabuľka 4 Zmeny tlaku krvi v priebehu dňa u zdravých gravidných žien a pri preeklampsii (upravené podľa 4)

	Najvyššie hodnoty TK	Najnižšie hodnoty TK	Rozdiel medzi min. TK a max. TK
Zdravé gravidné ženy	05. – 06. h 12. – 16. h	okolo 24. h	sTK: 20 mmHg dTK: 8 mmHg
Chronická hypertenzia	05. – 06. h 12. – 16. h	okolo 24. h	sTK: 26 mmHg dTK: 10 mmHg
Preeklampsia menej závažná	okolo 24. h nočný pokles	08. – 12. h	sTK: 15 mmHg dTK: 7 mmHg
Preeklampsia závažná	okolo 24. h úplná inverzia	08. – 12. h	

s malým počtom probandov. Najväčšiu bezpečnosť preukázal prípravok metyldopa v klinickej štúdií, ktorá bola uskutočnená pred 40 rokmi.

Viacere klinické štúdie potvrdili prínos prísnejšej kontroly TK u žien s hypertenziou v gravidite vzhľadom na neskorší vývoj závažnej formy hypertenzie a preeklampsie.

Dôležitým ukazovateľom správnej liečby hypertenzie v gravidite s dosiahnutím cieľových hodnôt krvného tlaku sú jednoznačne výsledky 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku. Tlak krvi pri preeklampsii sa znižuje postupne na hodnoty bezpečné pre matku i plod.

V 2018 ESC/ESH Odporúčaníach a v 2018 a 2020 ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) Odporúčaníach sa odporúčajú ako **lieky prvej voľby v liečbe hypertenzie v gravidite metyldopa a labetalol** (pozn. labetalol je v Slovenskej republike nedostupný). Ako **lieky druhej voľby** sa odporúčajú vhodné blokátory kalciových kanálov a vhodné betablokátory (1, 2, 7 – 11).

Metyldopa. Dlhoročné skúsenosti s užívaním metyldopy v gravidite preukázali jeho bezpečnosť vzhľadom na matku i plod. Odporúča sa postupné znižovanie dávky až konečné vysadenie alfa-metyldopy po 48 hodinách od pôrodu z dôvodu rizika rozvoja popôrodnej depresie.

Blokátory kalciových kanálov sú vhodné v liečbe preeklampsie, nie sú teratogénne a krvný tlak je spoľahlivo udržateľný bez závažného poklesu diastolického krvného tlaku. Vhodným blokátorom kalciového kanála na použitie v gravidite sú izradipín (pozn. nedostupný v Slovenskej republike), nitrendipín alebo verapamil.

Nifedipín sa v gravidite neodporúča podávať dlhodobo. (V Slovenskej republike je dostupná iba retardovaná forma nifedipínu).

Štúdie na zvieratách, v ktorých sa použili toxické dávky amlodipínu alebo nitrendipínu pre matku, preukázali reprodukčnú toxicitu (malformácie).

Betablokátory tvoria heterogénnu skupinu a pri ich selekcii by mali byť zohľadnené farmakologické vlastnosti jednotlivých prípravkov. Z tohto hľadiska sú vhodné betablokátory s vazodilatačným účinkom, medzi ktoré patrí celiprolol a nebivolol (tzv. hybridné betablokátory). Tieto lieky výrazne neovplyvňujú venózný návrat a neznižujú perfúziu uteroplacentárneho riečiska v porovnaní s klasickými betablokátormi (napríklad: me-

toprolol, bisoprolol a betaxolol). Hybridné betablokátory celiprolol a nebivolol sa v klinickej praxi používajú viac ako 20 rokov a počas tohto obdobia nebol preukázaný žiadny závažný nežiaduci účinok, ktorý by podmienoval ich absolútnu kontraindikáciu pri použití v gravidite. Odporúčania podľa ESC/ESH neudávajú konkrétne betablokátory, ktoré by sa mali použiť v liečbe hypertenzie v gravidite. Upozorňujú však na skutočnosť, že ich voľba by mala byť veľmi uvážená, keďže môžu indikovať bradykardiu plodu a reštrikciu rastu plodu. Z týchto dôvodov sa jednoznačne neodporúča atenolol, ktorý spôsobuje retardáciu rastu plodu. (FGR – Fetal Growth Retardation).

Tiazidové diuretiká sa môžu v gravidite použiť v druhej línii terapie preexistujúcej hypertenzie, avšak niektoré kardiologické spoločnosti ich neodporúčajú. Diuretiká sú pri preeklampsii kontraindikované (účinkujú na redistribúciu intravaskulárneho objemu, ktorý je už aj tak redukovaný pri preeklampsii, znižujú objem plazmy, čo vyvoláva aktiváciu vazokonstrikčných podnetov. V dôsledku hypoperfúzie placenty môžu vzniknúť funkčné a neskôr i morfológické poruchy plodu). Diuretiká sa pri preeklampsii môžu použiť len v indikácii symptomatickej liečby srdcového a obličkového zlyhávania.

Látky kontraindikované v gravidite

Látky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS): ACE inhibítory, ARB a priame renínové inhibítory sú v gravidite kontraindikované najmä v druhom a treťom trimestri pre možnosť fetálnej toxicity. Uvádza sa možná súvislosť s renálnou hypoperfúziou, ischémiou, anúriou, abnormalitami renálneho systému a následne s oligohydramniom, FGR a inými kongenitálnymi abnormalitami. Ak žena užívala ACE inhibítory pred graviditou, je nevyhnutné túto liečbu vysadiť. Optimálne je, aby ženy s preexistujúcou hypertenziou vo fertilnom veku neužívali látky ovplyvňujúce RAAS, alebo ak plánujú graviditu, aby mali zmenenú liečbu už pri plánovaní gravidity.

Terapia závažnej hypertenzie v gravidite

Najpoužívanejším liekom v liečbe preeklampsie je **magnézium**, dávka závisí od závažnosti ochorenia,

pri hrozíacej eklampsii sa magnézium podáva v intravenózne infúzii (4 g MgSO_4 v 100 ml 5 % glukózy v priebehu 20 minút, potom 5 g MgSO_4 v 500 ml 5 % glukózy rýchlosťou 100 ml/h, t. j. 1 g/h). Antikonvulzívna liečba sa ukončuje až 48 hodín po pôrode. Síran horečnatý má okrem antihypertenzívneho účinku aj antikonvulzívny efekt a neuroprotektívny účinok. Preto sa odporúča podávať ho pacientkam s diagnózou preeklampsie so závažnými príznakmi (závažná hypertenzia, proteinúria, neurologické komplikácie) za účelom neuroprofylaxie, prevencie kŕčov. Taktiež sa podáva pacientkam s eklampiou či po prekonaní eklampsie intravenózne. V súvislosti s významom podávania magnézia sulfátu pri nezávažnej hypertenzii sa vedú polemiky (1, 2, 7 – 11).

V liečbe závažnej hypertenzie v gravidite sú liekom voľby podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní intravenózne labetalol (nedostupný v Slovenskej republike) alebo intravenózne urapidil.

Pri závažnej hypertenzii v gravidite sa urapidil podáva intravenózne v úvodnej dávke 25 mg v infúzii fyziologického roztoku, rýchlosť infúzie závisí od individuálnej hodnoty krvného tlaku. Ak je zníženie tlaku krvi dostatočné, v liečbe pokračujeme udržiavacou dávkou podávanou alebo v infúzii, alebo perfúzorom (1, 8,10).

Pri nedostupnosti parenterálnej liečby sa odporúčajú blokátory kalciových kanálov. Nifedipín (pozn. nedostupný v Slovenskej republike) sa odporúča za účelom zvládnutia hypertenznej krízy v iniciálnej dávke 10 mg. V súvislosti s používaním nifedipínu sa uvádza riziko potenciálneho poškodenia plodu, závažné hypotenzie u gravidných žien, zapríčinené súčasným podávaním nifedipínu a MgSO_4 (synergický účinok nifedipínu a magnézia sulfátu). Na Slovensku je dostupná iba retardovaná forma, pri ktorej sublinguálne podanie nemá včasný antihypertenzívny efekt.

Pri liečbe závažnej hypertenzie v gravidite by mala byť žena kontinuálne kardiograficky monitorovaná. Pri znižovaní TK pri závažnej hypertenzii je však nevyhnutná opatrnosť. Zníženie krvného tlaku pod hodnotu 110/80 mmHg súvisí s uteroplacentárnou hypoperfúziou.

Cieľom zvládnutia akútnej hypertenznej krízy je znížiť TK pod hodnotu 160/110 mmHg s pomalou iniciálnou redukciou menej ako 25 % v prvej hodine a s rýchlejším znižovaním TK v nasledujúcich hodinách.

V prípade orgánových komplikácií, ako je pľúcny edém či akútne zlyhanie obličiek, TK znižujeme podstatne rýchlejšie. Pri preeklampsii spojennej s pľúcny edémom sa odporúča nitroglycerín podaný vo forme intravenózne infúzie.

Intravenózne hydralazín (nedostupný v Slovenskej republike) sa už v 2018 ESC/ESH Odporúčaní neuvádza, v 2018 a 2020 ISSHP Odporúčaní zostáva naďalej hydralazín ako liek voľby. Hydralazín v porovnaní s inými antihypertenzívami môže spôsobiť nežiaduci náhly pokles krvného tlaku u matky, čo môže vyústiť do vzniku abrupcie placenty, nevyhnutnosti ukončenia gravidity akútnym cisárskym rezom, oligúriou či nízkym Apgarovej skóre.

Nitroprusid sodný je podľa 2018 ESC/ESH Odporúčaní v gravidite kontraindikovaný (1, 9).

Po úvodnej dávke sa postupne antihypertenzná liečba navyšuje podľa aktuálnych hodnôt tlaku krvi a podľa klinického stavu pacientky.

Vždy je potrebné dôsledne zvážiť prínos a riziko liečby, keďže u všetkých liekov neexistujú dobre dokumentované štúdie pre použitie v gravidite.

Prehľad antihypertenzív vhodných na podávanie v gravidite

Metyldopa sa podáva v úvodnej dávke 1 x 250 mg alebo 2 x 250 mg, priemerná udržiavacia dávka býva 3 x 250 mg, maximálna odporúčaná dávka podľa SPC je 2 000 mg/die (podávaná v 2 – 4 dávkach). Pri vyšších dávkach treba brať do úvahy možné nežiaduce účinky metyldopy (ospalosť, bolesti hlavy, depresie, poruchy pečene, poruchy krvi a iné).

Metoprolol tartarát sa podáva v úvodnej dávke 2 x 25 mg alebo 2 x 50 mg, podľa tlaku krvi a srdcovej frekvencie sa môže dávka zvýšiť na 2 x 100 mg (pozor na postmedikamentózne bradykardiu).

Bisoprolol sa podáva v úvodnej dávke 1 x 2,5 mg, podľa tlaku krvi a srdcovej frekvencie sa môže dávka zvýšiť na 1 x 5 mg.

Nebivolol sa podáva v úvodnej dávke 1 x 2,5 mg, podľa tlaku krvi a srdcovej frekvencie sa môže dávka zvýšiť na 1 x 5 mg.

Celiprolol sa podáva v úvodnej dávke 1 x 100 mg, podľa tlaku krvi a srdcovej frekvencie sa môže dávka zvýšiť na 1 x 200 mg.

Amlodipín sa podáva v úvodnej dávke 1 x 2,5 mg, podľa tlaku krvi sa môže dávka zvýšiť na 1 x 5 mg.

Nitrendipín sa podáva v úvodnej dávke 2 x 5 mg, podľa tlaku krvi sa môže dávka zvýšiť na 2 x 10 mg.

Verapamil sa podáva v úvodnej dávke 2 x 40 mg alebo 2 x 40 mg, podľa tlaku krvi a srdcovej frekvencie sa môže dávka zvýšiť na 2 x 80 mg alebo 3 x 80 mg.

Urapidil sa podáva v úvodnej dávke 2 x 30 mg, podľa tlaku krvi sa môže dávka zvýšiť na 2 x 60 mg. Pri závažnej hypertenzii v gravidite sa urapidil podáva intravenózne v úvodnej dávke 25 mg v infúzii fyziologického roztoku, rýchlosť infúzie závisí od individuálnej hodnoty krvného tlaku. Ak je zníženie tlaku krvi dostatočné, v liečbe pokračujeme udržiavacou dávkou podávanou alebo v infúzii, alebo perfúzorom.

Prehľad antihypertenzív vhodných na podávanie v gravidite je v **tabuľke 5**, prehľad aktuálne dostupných liekov pre manažment hypertenzie v gravidite v Slovenskej republike je uvedený v **tabuľke 6**.

Ukončenie gravidity

Z hľadiska matky je definitívnou liečbou preeklampsie ukončenie gravidity, prístup závisí od progresie ochorenia a od gestačného týždňa.

Okrem medikamentózne antihypertenzívnej terapie v rámci manažmentu je potrebné zvážiť podanie kortikos-

teroidov za účelom pľúcnej maturácie u plodu, zabezpečiť udržanie oxygenácie, udržiavať bilanciu tekutín a v prípade závažnej hypertenzie zvážiť ukončenie gravidity.

Ak sa preeklampsia diagnostikuje po 36. týždni gravidity, odporúča sa ukončiť graviditu.

Ak sa preeklampsia diagnostikuje medzi 32. – 36. týždňom gravidity, odporúča sa ukončiť graviditu, ak dôjde k progresii ochorenia.

Ak sa preeklampsia diagnostikuje pred 32. týždňom gravidity (pred 32. týždňom gravidity je plod ešte stále nezrelý), odporúča sa zvážiť oddialenie pôrodu, ak je hypertenzia mierna a nie sú zjavné odchýlky v renálnych, hepatálnych a koagulačných parametroch.

V ťažkých prípadoch preeklampsie je nevyhnutné ukončiť graviditu bez ohľadu na zrelosť plodu (1, 3, 4).

Liečba po ukončení gravidity

Liečba po ukončení gravidity závisí od celkového priebehu ochorenia a má zohľadňovať laktáciu. Anti-konvulzívna liečba sa ukončuje až 48 hodín po pôrode. V popôrodnom období sa vyžaduje prísny monitoring TK s postupným znižovaním dávok antihypertenzív pri normalizácii krvného tlaku. Medikamentóznou terapiu je nevyhnutné ukončiť pri TK < 110/70 mmHg.

Diuretiká redukujú objem materského mlieka (preto by sa počas laktácie nemali používať). Metyldopa sa neodporúča (vzhľadom na možné riziko depresie vo včasnom popôrodnom období). Betablokáto-ry môžu vyvolať bradykardiu novorodencov. Blokáto-ry kalciového kanála (okrem nifedipínu) sa vylučujú do materského mlieka v nízkych koncentráciách (zrejme bez nežiaducich účinkov na novorodencov). Kaptopril sa vylučuje do

Tabuľka 5 Antihypertenzíva vhodné na liečbu hypertenzie v gravidite (upravené podľa 1, 6)

Centrálne sympatoplegiká	Metyldopa	p.o.
Betablokáto-ry	Metoprolol tartarát	p.o.
	Pindolol*	p.o.
	Acebutol*	p.o.
	Bisoprolol	p.o.
	Nebivolol	p.o.
	Celiprolol	p.o.
Kombinovaný alfa/betablokáto-ry	Labetalol**	p.o.
		i.v.
Blokátory kalciových kanálov	Izradipín***	p.o.
	Amlodipín	p.o.
	Nitrendipín	p.o.
	Verapamil	p.o.
Antagonista alfa 1 adrenergických receptorov	Urapidil	p.o.
		i.v.

*aktuálne lieky s daným liečivom nedostupné v SR, **bol dostupný na mimoriadny dovoz v roku 2020, ***liek (Lomir SR®) s daným liečivom nie je aktuálne kategorizovaný v SR

Tabuľka 6 Prehľad aktuálne dostupných liekov pre manažment hypertenzie v gravidite v Slovenskej republike

Lieky pre perorálne použitie	Dávkovanie per os
Preparáty magnézia	
Metyldopa	1 x 250 mg alebo 2 x 250 mg
Metoprolol tartarát	2 x 25 mg alebo 2 x 50 mg
Bisoprolol	1 x 2,5 mg alebo 1 x 5 mg
Nebivolol	1 x 2,5 mg alebo 1 x 5 mg
Celiprolol	1 x 100 mg alebo 1 x 200 mg
Amlodipín	1 x 2,5 mg alebo 1 x 5 mg
Nitrendipín	2 x 5 mg alebo 2 x 10 mg
Verapamil	2 x 40 mg alebo 2 x 80 mg
Urapidil	2 x 30 mg alebo 2 x 60 mg

Tabuľka 7 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment kardiovaskulárnych ochorení v gravidite (upravené podľa 1)
Table 7 2018 ESC/ESH Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy (modified according to 1)

	Trieda odporúčaní	Úroveň dôkazov
U žien s vysokým alebo stredným rizikom preeklampsie sa odporúča kyselina acetylsalicylová (ASA) v dennej dávke 100 – 150 mg od 12. týždňa gravidity do 36. – 37. týždňa gravidity	I	A
U žien s gestačnou hypertenziou (GH) alebo s preexistujúcou hypertenziou so superponovanou GH alebo s hypertenziou a subklinickými orgánovými poškodeniami alebo príznakmi sa odporúča začatie medikamentózneho liečby pri hodnotách sTK $\geq$ 140 mmHg alebo dTK $\geq$ 90 mmHg. V ostatných prípadoch sa odporúča začatie medikamentózneho liečby pri hodnotách sTK $\geq$ 150 mmHg alebo dTK $\geq$ 95 mmHg	I	C
sTK $\geq$ 170 mmHg alebo dTK $\geq$ 110 mmHg u gravidnej ženy je emergentný stav a odporúča sa hospitalizácia	I	C
Metyldopa (B), labetalol (C), blokátory kalciových kanálov (C) sa odporúčajú na liečbu hypertenzie v gravidite	I	B C
Ženám s gestačnou hypertenziou alebo s menej závažnou preeklampiou sa odporúča pôrod v 37. týždni	I	B
Pri preeklampsii so závažnými príznakmi (poruchy videnia alebo abnormality koagulácie) sa odporúča indukcia pôrodu	I	C
Pri preeklampsii spojennej s pľúcnym edémom sa odporúča i. v. infúzia s nitroglycerínom	I	C
Pri ťažkej hypertenzii sa odporúča medikamentózna liečba i. v. labetalolom alebo perorálna metyldopa alebo nifedipín	I	C
Obmedzenie prírastku hmotnosti < 6,8 kg možno zvážiť u obéznych žien	IIa	C
ACEI, ARB alebo priame renínové inhibítory sa neodporúčajú	III	C

ACEI – inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ARB – blokátory AT1 receptorov angiotenzínu II, ASA – kyselina acetylsalicylová, GH – gestačná hypertenzia

materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, ostatné ACEI môžu mať u nedonosených novorodencov nežiaduce renálne účinky (1, 7).

Ženy, ktoré majú hypertenziu v prvej gravidite, majú vyššie riziko hypertenzie v nasledujúcej gravidite, ženy s gestačnou hypertenziou majú neskôr vyššie riziko rozvoja artériovej hypertenzie a cievnej mozgovej príhody. Hypertenzné ochorenia v gravidite boli uznané ako významný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení u žien. Potrebné je pravidelné sledovanie pacientiek aj v dlhodobom popôrodnom období (1, 7, 9).

Záver

Hypertenzné choroby v gravidite predstavujú jednu z najčastejších sa vyskytujúcich komplikácií gravidity a zahŕňajú široké spektrum nozologických jednotiek s rôznou etiológiou, priebehom a prognózou. Každé pacientke je potrebné venovať adekvátnu pozornosť a správne ju manažovať. V rámci jednotlivých odporúčaní pre manažment liečby hypertenzných chorôb v gravidite nie je názorový konsenzus. V Slovenskej republike sa riadime aktuálnymi

2018 ESC/ESH Odporúčaniami pre manažment ochorení v gravidite (tabuľka 7) s prihliadnutím na aktuálnu dostupnosť jednotlivých liekov. Závažnosť problematiky vyžaduje včasnú a dôslednú interdisciplinárnu spoluprácu. Dôležité je doviest pacientku k úspešnému pôrodu, ale realizovať i následné kontroly pacientiek.

Vyhlasenie: Neexistuje žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:3165-3241.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018;39:3021-3104.
- Hájek Z a kol. Rizikové a patologické tehotenstvi. 1. vyd. Praha: Grada Publishing; 2004:443.

4. Janků K, Janků P. Kardiovaskulární choroby v těhotenství. 2. vyd. Sborník práce lékařské fakulty v Brně. Brno 2005;211-233.
5. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999–2008. PLoS ONE 2012;7:e36171.
6. www. https://www.standardnepostupy.sk/standardy-gynekologia-a-porodnictvo.5_3-Gyn-a-por-Hypertenzne-ochorenia-v-tehotnosti
7. Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management NICE guideline (National Institute for Health and Care Excellence). Published: 25 June 2019 www.nice.org.uk/guidance/ng133
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertension 2018;13:291-310.
9. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75:1334-1357.
10. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Walther T, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (the German Society of Gynecology and Obstetrics). (S1-Level, AWMF Registry No. 015/018, December 2013). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75:900-914.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himelfarb ChD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS / APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269-1324.