

HYPERTENSION IN PREGNANCY

FEDELESOVA V

HYPERTENZIA V GRAVIDITE

Abstract

Fedelešová V:
Hypertension in pregnancy
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (9): 494–499

Hypertensive disorders are the most common medical complications of pregnancy and are an important cause of maternal and perinatal morbidity and mortality.

The author presents a review on Hypertension in pregnancy from the point of view of classification, diagnosis and treatment. According to JNC 6 and WHO/ISH recommendations hypertensive disorders of pregnancy can be divided into three categories: 1. chronic hypertension, 2. transient hypertension, 3. preeclampsia; preeclampsia superimposed on chronic hypertension. (Tab. 3, Ref. 23.)

Key words: hypertension, pregnancy, preeclampsia, classification, diagnosis, treatment.

Hemodynamické zmeny v priebehu gravidity

Počas fyziologickej gravidity sa zvýši výdaj srdca o 30–40 % v porovnaní s pokojovým stavom pred tehotnosťou. Zvýšený výdaj srdca sa objavuje pred 12. týždňom spolu so zvýšením frekvencie akcie srdca a minútového objemu. Srdcový výdaj sa zvyšuje v dôsledku zvýšeného plazmatického objemu (nad 50 %), ktorý sa začína zvyšovať počas prvého trimestra a zostáva zvýšený až do pôrodu.

Napriek zvýšenému minútovému objemu srdca a zvýšenému plazmatickému objemu sa krvný tlak počas fyziologickej gravidity zníži na konci prvého trimestra (diastolický priemerne o 10 mmHg) v dôsledku zníženej periférnej cievnej rezistencie a postupne sa zvyšuje až do pôrodu na hodnoty, ktoré boli pred graviditou. Etiológia poklesu cievneho odporu nie je objasnená, možno sa však na jeho vzniku zúčastňuje prostaglandínový systém. Krvný prietok obličkami a maternicou je zvýšený, nemení sa v pečeni a mozgu.

Meranie krvného tlaku

Nie je všeobecný konsenzus na meranie krvného tlaku (TK) v gravidite. SZO a Britská hypertenziologická spoločnosť odporu-

Abstrakt

Fedelešová V:
Hypertenzia v gravidite
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 9, s. 494–499

Hypertenzia je častou komplikáciou gravidity a závažnou príčinou chorobnosti a úmrtia matky, plodu.

Autorka vo svojej práci podáva prehľad o hypertenzii v gravidite; jej klasifikácii, diagnostike a liečbe. Hypertenziu v gravidite klasifikujeme podľa odporučení 6. správy JNC a WHO/ISH do troch kategórií: 1. chronická hypertenzia, 2. tranzitná hypertenzia a 3. preeklampsia; preeklampsia nasadajúca na chronickú hypertenziu. (Tab. 3, lit. 23.)

Kľúčové slová: hypertenzia, gravidita, preeklampsia, diagnostika, klasifikácia, liečba.

rúča hodnotiť IV. fázu Korotkoffových oziev. Používanie IV. fázy môže nadhodnotiť diastolický TK o 7–15 mmHg a je aj problematické ju presne určiť. Vhodnejšie je preto určovať V. fázu Korotkoffových oziev (Cunningham a Marrshal, 1992; JNC 6, 1997). Približne u 15 % žien je dlhšia pauza medzi IV. a V. fázou a vtedy sa hodnotí sa i táto fáza. Krvný tlak musí byť meraný a kontrolovaný „lege artis“, t.j. v sediacej polohe po aspoň 5-minútovom pokoji. Výpovedná hodnota „roll-over testu“ v klinických štúdiách nebola jednoznačne potvrdená (Jerie, 1998).

Diagnostické kritériá pre hypertenziu v tehotnosti

1. Zvýšenie systolického krvného tlaku (sTK) o 30 mmHg, diastolického krvného tlaku (dTK) o 15 mmHg alebo stredného arteriálneho tlaku o 20 mmHg nad hodnoty diagnostikované na začiatku gravidity. dTK 75 mmHg v druhom trimestri a dTK 85 mmHg v treťom trimestri považujeme za zvýšené hodnoty krvného tlaku.

2. Hodnota 140/90 mmHg v každom období tehotnosti.

Tieto hodnoty sa musia zistiť najmenej v dvoch meraniach s najmenším časovým odstupom 6 hodín.

Department of Pharmacotherapy, Institute of Preventive and Clinical Medicine and Derer's University Hospital, Bratislava

Address for correspondence: V. Fedelešová, MD, PhD, Dpt of Pharmacotherapy UPKM, Limbova 14, SK-833 01 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.5477 4147, Fax: +421.7.5477 3906, bll@fmed.uniba.sk.

Klinika farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave a Fakultnej nemocnice s poliklinikou akademika L. Déreya v Bratislave

Adresa: MUDr. V. Fedelešová, CSc., Klinika farmakoterapie ÚPKM, Limbová 14, 833 01 Bratislava.

Klasifikácia hypertenzie v gravidite

Hypertenziu v gravidite možno rozdeliť na takú, ktorá je pre graviditu špecifická, teda vzniká v gravidite a po pôrode vymizne, a hypertenziu, ktorá sa vyskytovala už pred graviditou.

Pracovná skupina pre hypertenziu v tehotnosti Národného vzdelávacieho programu pre hypertenziu odporúča klasifikáciu vypracovanú 1972 roku Americkým kolégiom pôrodníkov a gynekológov a túto klasifikáciu preberá i 6. správa JNC (1997). Akceptujú ju aj Smernice medzinárodnej spoločnosti pre hypertenziu a Svetová zdravotnícka organizácia pre rok 1999. Podľa tejto klasifikácie sa hypertenzia v gravidite rozdeľuje do nasledovných skupín:

1. chronická hypertenzia (esenciálna alebo sekundárna),
2. preklampsia — eklampsia; preklampsia nasadajúca na chronickú hypertenziu,
3. tranzientná hypertenzia (prechodná hypertenzia).

Chronická hypertenzia sa definuje ako hypertenzia, ktorá sa vyskytuje pred graviditou. Niekedy jej prvá manifestácia môže byť v druhej polovici gravidity hlavne u žien, ktorým nemerali krvný tlak pred graviditou a v prvej polovici tehotnosti došlo k fyziologickému poklesu krvného tlaku.

Najčastejšou formou chronickej hypertenzie je esenciálna hypertenzia. Väčšina pacientok má miernu formu hypertenzie a ich prognóza úspešného priebehu gravidity je dobrá. Horšiu prognózu má sekundárna hypertenzia, špeciálne feochromocytóm (Mulcahy a spol., 1984), sklerodermia Ballou a spol., 1984), periarteritis nodosa (Burkett a Richards, 1982) a renálna hypertenzia spojená s funkčným defektom obličiek.

Preeklampsia je multisystémové ochorenie špecifické pre graviditu, pri ktorom je zvýšenie tlaku krvi len jedným z príznakov. Hlavné poruchy u matky sa vyskytujú v obličkách, pečeni, v mozgu a koagulačnom systéme. Porušený prietok krvi cez uteroplacentárnu jednotku môže spomaliť rast plodu alebo viesť k intrauterinnému úmrtiu plodu. Vyskytuje sa obvyčajne u veľmi mladých alebo starších nullipár po 20. gestačnom týždni alebo v čase blízkom termínu pôrodu. Preeklampsia môže veľmi rýchlo progredovať bez varovných príznakov do fázy s tónicko-klonickými kŕčmi známej pod názvom eklampsia — jednu z najdramatickejších život ohrozujúcich komplikácií gravidity. Eklamptickým kŕčom obvyčajne predchádzajú príznaky, ako bolesť hlavy, bolesť v epigastriu, hyperreflexia a hemokoncentrácia. Preeklampsia sa delí na formu ľahkú a ťažkú.

Delenie preeklampsie na ľahkú a ťažkú formu je veľmi zavádzajúce. Riziko eklampsie je samozrejme vyššie pri ťažšej forme, no asi 1/4 eklampsií predchádzala ľahká forma.

Veľmi závažným variantom preeklampsie je tzv. HELLP syndróm, (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) charakterizovaný minimálnymi zmenami v krvnom tlaku, trombocytopéniou, poruchou funkcie pečene mikronangiopatickou hemolytickou anémiou a disseminovanou intravaskulárnou koaguláciou, niekedy poruchou renálnych funkcií. Tento variant vyžaduje promptné ukončenie gravidity.

Preeklampsia obvyčajne rýchlo ustupuje po pôrode i keď porucha funkcie obličiek a proteinúria môže pretrvávajúť i dlhšie.

Tranzientná hypertenzia sa nazýva aj hypertenzia spojená s graviditou alebo gestačná hypertenzia. Definuje sa objavením hypertenzie bez ostatných symptómov preeklampsie po 20. týždni gra-

vidity u predtým normotenzných žien. Niekedy tranzientná hypertenzia môže byť manifestáciou skorej preeklampsie a znakom dovedy nepoznanej chronickej hypertenzie.

Preeklampsia

Patofyziológia

Počas normálnej gravidity prerastá trofoblast do špirálových artérií maternice, dilatuje ich a znižuje reaktivitu na vazokonstričné podnety. Jednou z prvých abnormalít zistených u žien, u ktorých sa neskôr vyvinula preeklampsia, je porucha druhej vlny invázie trofoblastu do špirálových artérií maternice, a tak cievy sú nie transformované do dilatovaných ciiev. Výsledkom tejto defektnéj placentácie je hypoperfúzia týchto miest s následnou tvorbou látok, ktoré majú vplyv na kardiovaskulárny systém. Nezvyšuje sa plazmatický objem a neznižuje sa periférna cievná rezistencia a reaktivita ciiev na vazokonstričné podnety. Porucha kardiovaskulárnej adaptácie pri preeklampsii sa charakterizuje zníženým objemom cirkulujúcej plazmy a zvýšenou periférnou cievnou rezistenciou. V dôsledku týchto zmien dochádza k redukovanej perfúzii placenty, obličiek, pečene a mozgu a hemokoncentracii.

Na rozdiel od fyziologickej gravidity dochádza k relatívnej supresii renínovo-angiotenzinového systému, zvýšenej citlivosti na angiotenzín II. Aj hladina aldosterónu je v porovnaní s fyziologickou graviditou znížená, no je vyššia ako u negravidných žien.

Hematologické zmeny pri preeklampsii sú trombocytopénia, znížená hladina antitrombínu III a zvýšená hladina fibrinonektínu.

Porucha obličkových funkcií pri preeklampsii sa charakterizuje znížením glomerulárnej filtrácie a prietoku plazmy obličkami, a tak sa glomerulárna filtrácia dostáva na úroveň, ako je pred graviditou. Znížený je klírens kyseliny močovej a hladina kyseliny močovej je zvýšená. Výška urikémie dobre koreluje so závažnosťou preeklamptických zmien na glomeruloch a ovplyvňuje prognózu plodu (Andělová, 1995). Najvýraznejšie sú štruktúrne zmeny endotelu kapilár glomerulov (vakuolizácia endotelových buniek). Znížená je exkrécia sodíka.

Etiologické faktory vývoja preeklampsie nie sú celkom objasnené, predpokladajú sa faktory genetické, imunologické v poslednom období sú v popredí otázky zmenenej cievné reaktivity v dôsledku relatívneho alebo absolútneho deficitu vazodilatačných prostaglandínov. Podkladom pre túto teóriu sú práce, ktoré zistili, že renálna exkrécia prostaglandínových metabolitov alebo produkcia eikosanoidov v cievmach a v placente je znížená a hladina tromboxánu zvýšená (Lindheimer a Katz, 1992). Ďalším faktorom je dysfunkcia endotelu, v dôsledku ktorej dochádza k vazospazmu, zmenám cievné permeability a aktivácii koagulačného systému pri zvýšenej koncentrácii leukotriénov a produktov lipooxidázy. Uvedené zmeny môžu sčasti objasniť klinické nálezy u žien s preeklampsiou (Roberts a Redman, 1993).

Riziko pre matku a plod

Najväčšie riziko pre matku s preeklampsiou sú eklamptické kŕče, mozgové krvácanie, abrupcia placenty s disseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou, pľúcny edém a smrť. Riziko pre plod je ťažká retardácia rastu plodu, hypoxémia, acidóza, nedonosenosť a smrť. Frekvencia týchto komplikácií závisí od dĺžky gravidity,

Tab. 1. Threatening signs and symptoms in women with preeclampsia.

Blood pressure ≥ 160 mmHg systolic or ≥ 110 mmHg diastolic
Proteinuria of new onset at a rate ≥ 2 g per 24 h or >100 mg per deciliter in a randomly collected specimen
Increasing serum creatinine levels >177 μmol per (L 2 mg per) deciliter unless the level was not elevated previously/not detected previously
Platelet count $<1 \times 10^{10}$ per L or evidence of microangiopathic hemolytic anemia e.g., schistocytes or increase in lactic acid dehydrogenase and direct bilirubin levels
Upper abdominal pain, especially epigastric and right – upper-quadrant pain
Headache, visual disturbances, or other cerebral signs
Cardiac decompensation e.g. pulmonary edema, usually associated with underlying heart disease or chronic hypertension
Retinal hemorrhage, exudates, or papilledema (these signs are extremely rare in the absence of other indicators of severity and, when present, almost always indicate underlying chronic hypertension)
Fetal growth retardation

od času, keď preeklampsia vznikla, závažnosti preeklampsie a kvality medicínskej starostlivosti.

Manažment preeklampsie

Včasná diagnostika, zvýšená lekárska starostlivosť a dobre načasovaný pôrod sú hlavné požiadavky na manažment preeklampsie. Okamžite po určení diagnózy musí byť lekárska starostlivosť zameraná na hodnotenie zdravia matky a plodu. Stratégia manažmentu preeklampsie musí mať na zreteli: 1. bezpečnosť matky, 2. pôrod životascopného dieťaťa, ktoré nebude vyžadovať intenzívnu a prolongovanú neonatálnu starostlivosť (Sibay, 1996). Rozhodnutie o hospitalizácii alebo ambulatnom sledovaní závisí od závažnosti preeklampsie.

Lahká preeklampsia

Nefarmakologická liečba

Ženy s preeklampiou vyžadujú zvýšenú starostlivosť a sledovanie, pretože ochorenie sa môže veľmi rýchlo zhoršiť. Prítomnosť symptómov, ako bolesť hlavy, bolesť v epigastriu, očné príznaky a proteinúria, zvyšuje riziko komplikácií. Ambulatne možno sledovať pacientku, ak vieme, že spolupráca s ňou bude dobrá a je prítomná len mierna hypertenzia a stav plodu je normálny. Kontroly sú zamerané na kontroly krvného tlaku (ideálne je domáce monitorovanie krvného tlaku), hmotnosti, vyšetrenie proteinúrie, obličkových a pečenej funkcií, krvného obrazu a samozrejme je nevyhnutné monitorovanie stavu plodu.

Žena musí byť informovaná o príznakoch, ktoré sú predzvesťou zhoršenia ochorenia, a vtedy musí byť hospitalizovaná.

Pokoj na posteli doma alebo v nemocnici sa všeobecne odporúča. Pri pokojovom režime sa redukujú edémy, zlepšuje sa rast plodu a niekedy hlavne pri miernej hypertenzii klesá krvný tlak. Závažná hypertenzia vyžaduje hospitalizáciu.

Ťažká preeklampsia

Ťažká preeklampsia môže veľmi rýchlo progredovať a viesť k náhlemu zhoršeniu stavu matky a plodu. Vtedy treba ukon-

Tab. 1. Hroziace príznaky a symptómy u žien s preeklampiou.

Krvný tlak ≥ 160 mmHg (systolický) or ≥ 110 mmHg (diastolický)
Proteinúria – počiatková ≥ 2 g/24 h v opakovane, intermitentne zbieraných vzorkách
Zvýšenie sérového kreatinínu >177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl), ak zvýšenie nebolo známe predtým
Počet trombocytov $<1 \times 10^{10}/l$ alebo príznaky mikroangiopatickej hemolytickej anémie, napr. schistocyty alebo zvýšenie LDH a priameho bilirubínu
Bolesti v hornej časti GIT zvyčajne v epigastriu a pravom hornom kvadrante
Cefalea, poruchy videnia alebo iné cerebrálne príznaky
Kardiálna dekompenzácia, napr. edém pľúc, zvyčajne s hraničným srdcovým ochorením alebo chronickou hypertenziou.
Retinálne hemorágie, exsudáty alebo edém papily (veľmi zriedkavé príznaky v neprítomnosti iných indikátorov závažnosti a, ak sú prítomné, takmer vždy poukazujú na chronickú hypertenziu
Retardácia rastu plodu

čiť graviditu bez ohľadu na dĺžku gravidity. Liečba závažnej preeklampsie má byť v nemocniciach, ktoré majú vybavenie pre intenzívne monitorovanie matky a plodu a zdravotnícky tím má dostatočné skúsenosti s manažmentom preeklampsie (tab. 1).

Liečba hypertenzie

Primárnym cieľom liečby žien so závažnou hypertenziou a preeklampiou je prevencia mozgových komplikácií, ako encefalopatia a krvácanie do mozgu. Názory na výšku krvného tlaku, keď sa má začať medikamentózna liečba, nie sú jednotné. Perfúzia placenty je pri preeklampsii znížená. Prudký pokles krvného tlaku a jeho pretrvávanie môže perfúziu ešte významnejšie znížiť, a tak viesť k ischemii placenty a poškodeniu plodu. Uteroplacentárne riečisko by síce malo na pokles tlaku reagovať autoreguláciou, ale nie je známe, ako sa táto autoregulácia rýchlo uplatní. Hodnota diastolického tlaku 110 mmHg a viac je všeobecným dôvodom pre začiatok liečby (NHBPEP, 1990; Schiff a spol., 1994). Niektorí autori odporúčajú začať liečbu pri diastolickom krvnom tlaku 105 mmHg aj pri nižšom ako 90 mmHg a niektorí začínajú liečbu, ak stredný arteriálny tlak (MAP) je vyšší ako 125 mmHg (Patterson-Brown a spol., 1994).

Cieľom antihypertenzívnej liečby je udržiavať MAP pod 126 mmHg (ale nie nižšie ako 105 mmHg) a diastolický tlak pod 105 mmHg (nie však pod 90 mmHg).

Medikamentózna liečba akútnej hypertenzie, blízko termínu alebo počas pôrodu (tab. 2)

Liečba eklamptických kŕčov

Eklamptické kŕče sa interpretujú ako prejav hypertenziej encefalopatie, hoci je známe, že sa môžu objaviť u žien s ľahkou hypertenziou. V USA je preferovaná parenterálna aplikácia MgSO_4 (4 g intravenózne v pomalej infúzii s následnou kontinuálnou infúziou 1–2 g/24 h). V Európe sa používa aj liečba diazepamom (5–10 mg intravenózne) alebo fenytoínom. Magnézium pravdepodobne zvyšuje uvoľňovanie prostacyklínu z endotelových buniek (Watson a spol., 1986; Sipes a spol., 1994).

Tab. 2. Guidelines for treating severe hypertension prior to or during labor.

Regulation of blood pressure
The degree to which blood pressure should be decreased is disputed, we recommended maintaining diastolic levels between 90 and 110 mmHg
Drug therapy
Hydralazine administered intravenously is the drug of choice.
Start with low doses 5 mg as intravenous bolus, then administer 5 to 10 mg every 20 to 30 minutes to avoid precipitous decreases in pressure. Side effects include tachycardia and headache
Diazoxide is recommended for women whose hypertension is refractory to hydralazine. Use 30-mg miniboluses since precipitous hypotension may result with higher doses Side effects include arrest of labor and neonatal hypoglycemia
Urapidil is also recommended. Start with a bolus dose of 6.25 mg i.v., followed by second slow bolus injection of the same quantity after 5 min, if there was no decrease of blood pressure. When the blood pressure was normalized, continue the constant i.v. perfusor application of 2-4 mg/h until delivery
The experience with labetalol is growing, and some physicians use this agent instead of diazoxide as a second-line drug
Favourable results have been reported with calcium-channel blockers. If magnesium sulfate is being infused, magnesium may potentiate the effects of calcium-channel blockers, resulting in precipitous and severe hypotension
Refrain from using sodium nitroprusside, because fetal cyanide poisoning has been reported in animals. However, maternal well-being should dictate the choice of therapy
Prevention of convulsions
Parenteral magnesium sulfate is the drug of choice for preventing eclamptic convulsions. Therapy should be continued for 12 to 24 hours post partum because one third of women with eclampsia have convulsions during this period

Prevenia preeklampsie

Aj keď sa preeklampsia obyčajne diagnostikuje v neskoršom štádiu gravidity, patofyziologické poruchy sú prítomné už skôr. Zvýšená koncentrácia cirkulujúcich markerov intravaskulárnej koagulácie a aktivácia endotelu sa vyskytuje niekoľko týždňov pred evidenciou ochorenia. Napriek tomuto poznaniu zatiaľ jedinou kauzálnou terapiou je dobre načasovaný pôrod.

Postupné objasňovanie možných príčin vývoja preeklampsie je podkladom pre nové stratégie v prevencii preeklampsie.

Porušená funkcia endotelu a nevyváženosť v tvorbe vazoaktívnych prostaglandínov s prevahou trombocytárneho tromboxánu bola podkladom pre preventívne podávanie malých dávok kyseliny acetylsalicylovej (ASA). Výsledky veľkej medzinárodnej štúdie CLAPS (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy), na ktorej sa zúčastnilo 9364 žien a po randomizácii dostávali buď 60 mg ASA, alebo placebo (CLAPS, 1992), nepodporili rutinné profylaktické alebo terapeutické podávanie ASA v gravidite všetkým ženám, ani ženám so zvýšeným rizikom preeklampsie alebo s retardáciou rastu plodu. Možné opodstatnenie podávanie ASA odporučilo ženám s veľmi skorým začiatkom ťažkej preeklampsie vyžadujúcej si veľmi skoré ukončenie pôrodu. Ani štúdia vykonaná Claritismom, v ktorej sa podávali nízke dávky ASA vysokorizikovým ženám (s diabetes mellitus závislom od inzulínu,

Tab. 2. Odporúčenia pre liečbu závažnej hypertenzie pred pôrodom a počas pôrodu.

Kontrola krvného tlaku
Hodnota, na ktorú by mal byť TK znížený, je stále predmetom diskusie, odporúčame udržiavanie hodnoty dTK na 90-100 mmHg
Medikamentózna liečba
Hydralazín podávaný i.v. je liekom voľby. Začínáme s nízkymi dávkami (5 mg ako i.v. bolus, potom 5-10 mg každých 20-30 minút s vyhnutím sa prudkým poklesom TK. Vedľajšie účinky zahŕňajú tachykardiú a bolesť hlavy
Diazoxid sa odporúča pre ženy, ktorých hypertenzia je rezistentná proti hydralazínu. Používa sa v miniboluse, prudká hypotenzia môže byť dôsledkom vyšších dávok.
Vedľajšie účinky zahŕňajú nepokračujúcu pôrodnú činnosť a neonatálnu hypoglykémiu. Skúsenosti s labetalolom narastajú a niektorí lekári ho používajú namiesto diazoxidu ako liek druhej voľby
Urapidil sa tiež odporúča v počiatočnej dávke v boluse 6,25 mg i.v., s následným podaním tej istej dávky pomalšie ak nebol dosiahnutý po 5 minútach dostatočný pokles TK po prvej dávke. Po normalizácii TK pokračujeme v pomalej infúzii 2-4mg/h do pôrodu
Uspokojivé výsledky boli publikované s blokátormi Ca kanála. Po infúzii magnézia sulfátu môže byť potencovaný účinok kalciového antagonistu s následnou prudkou a závažnou hypotenziou
Odklon je od používania nitroprussidu sodného, v dôsledku opisovanej otravy plodu kyanidom, na zvieratách. Klinický stav matky však rozhoduje o výbere liečby
Prevenia kŕčov
Parenterálne podanie magnézia sulfátu je liekom voľby v prevencii eklamptických kŕčov. Liečba by mala trvať 12-24 hodín po pôrode, nakoľko tretina žien s eklampsiou majú kŕče v tomto období

s chronickou hypertenziou, s viacpočetnými plodmi, preeklampsiou v predchádzajúcej gravidite), nepotvrdila opodstatnenie tejto liečby (Claritis a spol., 1998).

Veľká klinická štúdia NIH (National Institute of Health), ktorej cieľom bolo potvrdenie podávania kalcia ako prevencia preeklampsie, nepotvrdila jeho účinnosť v prevencii Levine a spol., 1997).

Potrebný je ďalší výskum smerovaný na mechanizmy zodpovedné za multisystémové abnormality sprevádzajúce preeklampsiu a podľa ich výsledkov smerovať nové klinické sledovania.

Chronická hypertenzia

Výskyt chronickej hypertenzie v tehotnosti je 1—5 %, z toho asi 1/3 žien má esenciálnu hypertenziu.

Riziko pre matku a plod

Gravidné s chronickou hypertenziou majú zvýšené riziko preeklampsie (na chronickú hypertenziu nasadajúca preeklampsia), abrupciu placenty a u ich plodov je zvýšené riziko perinatálnej chorobnosti a úmrtia. Pravdepodobnosť týchto komplikácií sa obzvlášť zvyšuje u žien s dlhotrvajúcou ťažkou hypertenziou a s preexistujúcim kardiovaskulárnym alebo obličkovým ochorením. Ri-

Table 3. Antihypertensive drugs used to treat chronic hypertension in pregnancy.

α_2-adrenergic receptor agonists
Methyldopa is the most extensively used drug in this group. Its safety and efficacy are supported by evidence from randomized trials, and a 7.5-year follow-up study of children born to mothers treated with methyldopa is being performed recently
β-adrenergic receptor antagonists
These drugs, especially atenolol and metoprolol, appear to be safe and effective in late pregnancy, but fetal growth retardation has been reported when treatment was started in early or mild-gestation. Fetal bradycardia can occur, and animal studies suggest that the fetus's ability to tolerate hypoxic stress may be compromised
α-adrenergic receptor and β-adrenergic receptor antagonists
Labetalol appears to be as effective as methyldopa, but there are no follow-up studies of children born to mothers taking labetalol, and there is a concern about possible maternal hepatotoxicity
Arterial vasodilators
Hydralazine is frequently used as additive therapy with methyldopa and β -adrenergic receptor antagonists. Rarely, neonatal thrombocytopenia has been reported. From the calcium-channel blockers we have experience only with nifedipin and isradipin. Prazosin is recommended as a second line drug
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors
Captopril causes fetal death in diverse animal species, and several converting-enzyme inhibitors have been associated with oligohydramnios and neonatal renal failure when administered to humans. Do not use in pregnancy
Diuretics
Diuretics are recommended only in women with chronic hypertension sensitive to salt

Tab. 3. Antihypertenzíva používané v liečbe chronickej hypertenzie v tehotnosti.

Agonisti α_2-adrenergických receptorov
Metyldopa je najširšie používaným liekom v tejto skupine. Jeho bezpečnosť a účinnosť je podložená randomizovanými štúdiami. Prebieha 7,5-ročná prospektívna štúdia detí matiek liečených metyldopou
Antagonisti β-adrenergických receptorov
Tieto lieky, zvlášť atenolol a metoprolol, sú účinnými a bezpečnými v neskorom štádiu gravidity, ale popisuje sa retardácia rastu plodu, keď sa liečba začala vo včasnom alebo strednom štádiu gravidity. Môže sa vyskytnúť fetálna bradykardia a štúdiách na zvieratách, plody mali zníženú schopnosť tolerovať hypoxický stres
Antagonisti α-adrenergických a β-adrenergických receptorov
Labetalol je účinný ako metyldopa, ale neexistujú prospektívne štúdie detí narodených matkám užívajúcich labetalol a tiež sa obávame jeho hepatotoxicity
Vazodilatačné látky
Hydralazín sa často používa ako kombinovaná terapia s metyldopou a antagonistami β -adrenergických receptorov. Zriedkavo sa opisuje neonatálna trombocytopenia. Z kalciových blokátorov sú skúsenosti s nifedipínom a isradipínom. Ako liek druhej línie je tiež prazosín
Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu
Kaptopril zapríčiňuje smrť plodu u rôznych živočíšnych druhov a niektoré ACEI boli asociované s oligohydramniom a neonatálnym obličkovým zlyhaním. <i>Nepoužívať v gravidite!</i>
Diuretiká
Môžu sa podávať len u žien s chronickou hypertenziou na soľ senzitivnou

zиковé sú ženy s diastolickým tlakom nad 110 mmHg už počas prvého trimestra. Zvýšenú pozornosť treba venovať ženám, u ktorých v tomto období nedošlo k fyziologickému poklesu krvného tlaku. Prognóza žien s ľahkou nekomplikovanou hypertenziou je dobrá a neodlišuje sa od žien bez hypertenzie.

Manažment chronickej hypertenzie v tehotnosti

Ženy s chronickou hypertenziou by mali plánovať graviditu. Je potrebné poučiť ich, ktoré lieky majú nežiaduce účinky na plod (napr. ACE-inhibítory, AT2-inhibítory), a preto sa musia zmeniť na lieky bezpečné pre plod. Na diuretickú terapiu počas gravidity je kontroverzný názor. Diuretická terapia je vhodná u žien s hypertenziou senzitivnou na soľ alebo s dysfunkciou ľavej komory srdca, je však nevyhnutné ich vysadiť, ak sa vyvinie preeklampsia, alebo ak sa vyskytne retardácia rastu plodu. Redukcia prívodu soli je vhodná len u žien s hypertenziou senzitivnou na soľ a u žien s obličkovým ochorením a obmedzenou funkciou obličiek. Platí prísny zákaz požívania alkoholu a fajčenia. Nevyhnutné sú pravidelné kontroly krvného tlaku. Vhodná je reštrikcia fyzickej aktivity a pri závažnej hypertenzii pokojový režim a hospitalizácia. Ženám, u ktorých sa zistila hypertenzia po 20. týždni tehotnosti, je nevyhnutná jej diferenciálna diagnostika. Môže ísť o chronickú hypertenziu (mali ju i pred graviditou a nevedeli o nej a v prvej polovici tehotnosti došlo k fyziologickému poklesu krvného tlaku), tranzitnú hypertenziu alebo preeklampsiu.

Medikamentózna terapia hypertenzie

Názor na výšku krvného tlaku a na čas, pri ktorej treba začať s antihypertenzívnou terapiou u tehotných žien s hypertenziou, nie je jednotný.

Rozhodnutie o začatí medikamentózneho liečenia musí prihliadať na závažnosť hypertenzie, potenciálne riziko poškodenia orgánov, prítomnosť alebo absenciu kardiovaskulárneho, renálneho ochorenia a diabetes mellitus.

Ak sa tieto ochorenia vyskytujú, začíname s liečbou pri tlaku nad 140/90 mmHg. U gravidnej s chronickou hypertenziou bez komplikácií začíname s liečbou, ak diastolický tlak je >95 mmHg (Korotkoffova fáza V). Medikamentóznou liečbu znázorňuje tabuľka 3.

Liečba hypertenzie v gravidite je komplexný problém a má sa riešiť za spolupráce internistu, gynekológa a neonatológa. U každej pacientky treba postupovať individuálne s prihliadnutím na optimálny postup pre matku aj plod.

Literatúra

- Andělová K.:** Klinická nefrologie. Medprint 1995, s. 239–241.
- Ballou S.P., Morley J.J., Kushner I.:** Pregnancy and systemic sclerosis. Arthr. Rheum., 27, 1984, s. 295–298.
- Burgess III. G.E.:** Alpha blockade and surgical intervention of Pheochromocytoma in pregnancy. Obstet. Gynecol., 53, 1979, s. 266–270.

- Burkett G., Richards R.:** Periarteritis nodosa and pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 59, 1982, s. 252—254.
- Caritis S., Sibai B., Haut J. et al.:** Low-dose aspirin to prevent in women at high risk. *New Engl. J. Med.*, 338, 1998, s. 701—705.
- CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy).** Collaborative Groups CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 343, 1992, s. 619—629.
- Cunningham F.G., Marshall M.D.:** Hypertension in pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 326, 1992, s. 927—932.
- Dekker G.A., Geijn H.P.:** Endothelial dysfunction in preeclampsia. *J. Perinat. Med.*, 24, 1996, s. 135—139.
- Devečka V., Švec P.:** Terapie blokátormi kalciového vstupu v gravidite — nové poznatky. *Slovakofarma Rev.*, 2, 1992, s. 1—19.
- Jerie P.:** Hypertenze a její léčba v těhotenství. *Čas. Lék. čes.*, 137, 1998, č. 15, s. 467—472.
- Levine R.J., Hauth J.C., Curren L.B. et al.:** Trial of calcium to prevent preeclampsia. *New Engl. J. Med.*, 336, 1997, s. 69—76.
- Lindheimer M.D., Katz A.L.:** Renal physiology and disease in pregnancy. *The kidney: pathology and pathophysiology.* New York, Raven Press 1992, s. 3371—3431.
- Mulcahy D., O'Dwyer W.F., Carmody M., Walsh A., Ocallaghan J., Garrett P.J.:** Pheochromocytoma in pregnancy. *Ir. J. Med. Sci.*, 59, 1984, s. 389—391.
- National High Blood Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.** Report. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 163, 1990, s. 1689—1712.
- Paterson-Brown S., Robson S.C., Redfern N., Waalkinshaw S.A., de Swiet:** Hydralazine bolus for treatment of severe preeclampsia in pregnancy. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 101, 1994, s. 409—413.
- Roberts J.M., Redman C.W.G.:** Preeclampsia — more to pregnancy induced hypertension. *Lancet*, 341, 1993, s. 1147—1149.
- Schiff E., Friedman S.A., Sibai B.M.:** Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet. Gynecol.*, 84, 1994, s. 328—333.
- Sibay M.B.:** Treatment of hypertension in pregnant women. *Drug Therapy*, 335, 1996, s. 257—265.
- Sipes S. et al.:** Effect of magnesium sulfate infusion upon plasma prostaglandins in preeclampsia and preterm labor. *Hypertension Pregn.*, 13, 1994, s. 209—302.
- Sturgis S.N., Lindheimer M.D., Davison J.M.:** Treatment of hypertension during pregnancy: drug to be avoided and drug to be used. S. 163—193. In: *International yearbook of nephrology 1992.* New York, Springer Verlag 1991.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.** NIH Publication No. 98-4080, November 1997.
- Watson K.V., Moldow C.F., Ogburn P.L., Jacobs H.S.:** Magnesium sulfate: rationale for its use in preeclampsia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 1075—1078.
- World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.** *J. Hypertension*, 17, 1999, s. 151—183.

Received May 15, 1999.

Accepted July 9, 1999.