



Názov:

**Hypertenzné ochorenia v tehotnosti  
diagnostika, liečba a prevencia**

Autori:

**doc. MUDr. Erik Dosedla, PhD., MBA**  
**doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.**  
**prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.**  
**MUDr. Zuzana Václavová**  
**MUDr. Katarína Beňová, PhD.**  
**doc. MUDr. Jana Sirotiaková, PhD.**  
**MUDr. Anna Vachulová, PhD.**

Špecializačný odbor:  
**Gynekológia a pôrodnictvo**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

### Hypertenzné ochorenia v tehotnosti – diagnostika, liečba a prevencia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0259	25. október 2022	schválený	15. november 2022

### Autori štandardného postupu

#### Autorský kolektív:

doc. MUDr. Erik Dosedla, PhD., MBA; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.; MUDr. Václavová Zuzana; MUDr. Katarína Beňová, PhD., doc.; MUDr. Jana Sirotiaková, PhD.; MUDr. Anna Vachulová, PhD.

#### Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

**Odborní koordinátori:** MUDr. Helena Glasová, PhD.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

#### Recenzenti

**členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP:** PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vochyan; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

#### Technická a administratívna podpora

**Podpora vývoja a administrácia:** Ing. Peter Čvapek, MBA; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka

**Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom:** „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

## Kľúčové slová

hypertenzia, preeklampsia, eklampsia, HELLP syndróm, tehotnosť

## Zoznam skratiek

<b>aa</b>	artérie
<b>ACOG</b>	Americká spoločnosť pre gynekológiu a pôrodníctvo (American College of Obstetrician and Gynecologists)
<b>ACR</b>	pomer albumín-kreatinín
<b>ALI</b>	akútne poškodenie pľúc (Acute Lung Injury)
<b>ALT</b>	alanínaminotransferáza
<b>APTT</b>	aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
<b>ARDS</b>	Syndróm akútneho respiračného zlyhania (Acute Respiratory Distress Syndrome)
<b>ASA</b>	kyselina acetylsalicylová
<b>AST</b>	aspartátaminotransferáza
<b>BMI</b>	index telesnej hmotnosti (Body mass index)
<b>CNS</b>	centrálny nervový systém
<b>CPAP</b>	neinvasívna ventilačná podpora pozitívnym end-expiračným tlakom (Continuous Positive Airway Pressure)
<b>ČZP</b>	čerstvá zmrazená plazma
<b>DD</b>	D-dimér
<b>DGGG</b>	Nemecká spoločnosť pre gynekológiu a pôrodníctvo (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
<b>DIC</b>	diseminovaná intravaskulárna koagulácia
<b>Ery</b>	erytrocyty
<b>ESC</b>	Európska kardiologická spoločnosť
<b>ESH</b>	Európska hypertenziologická spoločnosť
<b>Fbg</b>	fibrinogén
<b>FDP</b>	fibrín degradačné produkty
<b>FGR</b>	rastová reštrikcia plodu (fetal growth restriction)
<b>g.t.</b>	gestačný týždeň
<b>GMT</b>	gamaglutamyltransferáza
<b>hCG</b>	ľudský choriogonadotropín
<b>i.v.</b>	intravenózne
<b>ISSHP</b>	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
<b>LDH</b>	laktátdehydrogenáza
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	magnézium sulfát
<b>NICE</b>	Národný inštitút pre zdravie a zdravotnú starostlivosť (National Institute for Health and Care Excellence)
<b>NSAID</b>	nesteroidné antiflogistiká
<b>OEGG</b>	Rakúska spoločnosť pre gynekológiu a pôrodníctvo (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
<b>PAPP-A</b>	s tehotnosťou asociovaný plazmatický proteín A (pregnancy associated plasmatic protein A)
<b>PI</b>	pulzatilný index (pulsatility index)

<b>PIGF</b>	placentárny rastový faktor
<b>PT</b>	protrombínový čas
<b>sFlt-1</b>	solubilná fms-like tyrosinkináza-1
<b>SGA</b>	plod malý na gestačný vek ( z angl. small for gestational age)
<b>SGGG</b>	Švajčiarskou spoločnosťou pre gynekológiu a pôrodníctvo (Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
<b>TK</b>	tlak krvi
<b>TMA</b>	trombotická mikroangiopatia
<b>Tro</b>	trombocyty
<b>TTP</b>	trombotická trombocytopenická purpura
<b>TU</b>	transfúzna jednotka
<b>VEGF</b>	vaskulárny endoteliálny rastový faktor (vascular endothelial growth factor)

## Úvod

Prevalencia hypertenzie v reprodukčnom veku u žien je približne 7,7 %. Hypertenzné ochorenia v gravidite komplikujú až 10 % tehotenstiev a reprezentujú významnú príčinu materskej a novorodeneckej morbidita a mortality (1, 2, 3).

Vypracovaný štandardný postup je adaptáciou medzinárodných postupov pri starostlivosti o tehotné s hypertenznými ochoreniami, preeklampiou, eklampiou a HELLP syndrómom vydaných Európskou kardiologickou spoločnosťou (ESC) a Európskou hypertenziologickou spoločnosťou (ESH) z roku 2018, z odporúčaní ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) z roku 2018 a z roku 2020, Českou gynekologicko-pôrodnickou spoločnosťou (ČGPS ČLS JEP), Nemeckou spoločnosťou pre gynekológiu a pôrodníctvo (DGGG), Rakúskou spoločnosťou pre gynekológiu a pôrodníctvo (OEGGG), Švajčiarskou spoločnosťou pre gynekológiu a pôrodníctvo (SGGG), Americkou spoločnosťou pre gynekológiu a pôrodníctvo (ACOG), Národným inštitútom pre zdravie a zdravotnú starostlivosť vo Veľkej Británii (NICE) ako aj doteraz publikovaných najnovších overených odporúčaní a odborných usmernení (2 – 11). Účelom štandardného postupu je stanoviť jednotný postup **starostlivosti o tehotnú s hypertenziou v tehotnosti a jej následnými komplikáciami (preeklampiou, eklampiou alebo HELLP syndrómom)**, ktorého cieľom sú:

1. včasný záchyt hypertenzného ochorenia, diagnostika hypertenzie v gravidite (hypertenzia v gravidite zahŕňa široké spektrum nozologických jednotiek rôznej etiológie, priebehu a prognózy), diagnostika preeklampsie, eklampsie alebo HELLP syndrómu a prevencia vzniku závažného život matky alebo plodu ohrozujúceho stavu,
2. nastavenie adekvátnej liečby a sledovania tehotnej s hypertenzným ochorením, preeklampiou, eklampiou alebo HELLP syndrómom,
3. plánovanie a vedenie pôrodu tehotnej s hypertenzným ochorením, preeklampiou, eklampiou, alebo HELLP syndrómom,
4. prevencia vzniku hypertenzných ochorení, preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrómu u rizikových tehotných žien.

## Kompetencie

Poskytovanie zdravotnej starostlivosti tehotnej žene s hypertenzným ochorením, preeklampsiou, eklampsiou alebo HELLP syndrómom, alebo s rizikom rozvoja hypertenzného ochorenia v tehotnosti sa podľa závažnosti vykonáva na:

1. gynekologicko-pôrodníckej ambulancii (ambulancia gynekológa/pôrodníka primárneho kontaktu),
2. gynekologicko-pôrodníckom oddelení (ambulantná časť),
3. gynekologicko-pôrodníckom oddelení (lôžková časť),
4. interná ambulancia (lekár so špecializáciou interná medicína),
5. interné oddelenie (lôžková časť),
6. kardiologická ambulancia (lekár so špecializáciou kardiológ),
7. kardiologické oddelenie (lôžková časť),
8. nefrologická ambulancia (lekár so špecializáciou nefrológ),
9. jednotka intenzívnej starostlivosti/oddelenie anestéziológie, resuscitácie a intenzívnej medicíny (lôžková časť).

Kompetentní zdravotnícki pracovníci sú:


1. Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodníctvo (ďalej len „gynekológ a pôrodník“),
2. Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore interná medicína (ďalej len „internista“),
3. Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore kardiológia (ďalej len „kardiológ“),
4. Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore anestéziológia a intenzívna medicína (ďalej len „anestéziológ“),
5. Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore nefrológia (ďalej len „nefrológ“),
6. Pôrodná asistentka,
7. Psychológ.

## Definície

Hypertenzné ochorenia v gravidite zahŕňajú stavy spojené s eleváciou krvného tlaku (TK) v gravidite, t. j. formy artériovej hypertenzie, preexistujúca artériová hypertenzia bez/s nadväzujúcou preeklampsiou, gestačná hypertenzia, preeklampsia, eklampsia, HELLP syndróm (7).

Hypertenzia v gravidite sa definuje ako systolický krvný tlak  $\geq 140$  mmHg a/alebo diastolický krvný tlak  $\geq 90$  mmHg. Stanovenie diagnózy vyžaduje aspoň dve merania s dodržaním správnej metodiky merania (viď ďalej 1. časť: Hypertenzia v gravidite). Nameranie jednej hodnoty diastolického krvného tlaku  $\geq 110$  mmHg je jasným kritériom hypertenzie a nie je potrebné kontrolné meranie, táto hodnota je vždy indikáciou k nasadeniu antihypertenznej liečby (6).

Tabuľka č. 1

 <b>Rozdelenie hypertenzie podľa závažnosti (spracované podľa 5 – 9)</b>	
<b>Mierna – stredne ťažká hypertenzia</b>	systolický krvný tlak 140 – 159 mmHg a/alebo diastolický krvný tlak 90 – 109 mmHg
<b>Mierna</b>	systolický krvný tlak 140 – 149 mmHg a/alebo diastolický krvný tlak 90 – 99 mmHg
<b>Stredne ťažká</b>	systolický krvný tlak 150 – 159 mmHg a/alebo diastolický krvný tlak 100 – 109 mmHg
<b>Ťažká hypertenzia</b>	systolický krvný tlak $\geq 160$ mmHg a/alebo diastolický krvný tlak $\geq 110$ mmHg
<b>Emergencia</b>	systolický krvný tlak $\geq 170$ mmHg a/alebo diastolický krvný tlak $\geq 110$ mmHg

Pozn. niektoré delenia rozlišujú len mierne – stredne ťažkú hypertenziu a ťažkú hypertenziu, niektoré delenia rozlišujú samostatne miernu hypertenziu, stredne ťažkú hypertenziu a ťažkú hypertenziu.

Preeklampsia sa v súčasnosti pre viaceré možnosti etiológie považuje skôr za syndróm než ochorenie. Typické pre preeklampsiu je multiorgánové postihnutie viazané na prítomnosť trofoblastu. Klinicky je diagnostikovaná hypertenziou vznikajúcou *de novo* po 20. gestačnom týždni (g.t.), sprevádzanou proteinúriou a/alebo dôkazom akútneho poškodenia obličiek u matky, dysfunkciou pečene, neurologickými príznakmi, hemolýzou alebo trombocytopéniou a/alebo rastovou reštrikciou plodu (FGR). V niektorých prípadoch sa môže preeklampsia vyvinúť v priebehu pôrodu alebo v skorom popôrodnom období (6).

Eklampsia je jednou z najzávažnejších komplikácií preeklampsie, ktorej prejavom je eklamptický záchvat v priebehu gravidity, počas pôrodu alebo do 14 dní po pôrode (bez inej kauzálnej príčiny) a minimálne jeden z nasledujúcich kritérií:


- hypertenzia (systolický TK  $\geq 140$  mmHg a/alebo diastolický TK  $\geq 90$  mmHg), proteinúria ( $\geq 300$  mg/24 hodín) alebo pomer albumín/kreatinín (ACR)  $\geq 30$  mg/mmol alebo aspoň (2+) na močovom papieriku, trombocytopénia ( $< 100 \times 10^9/l$ ) a/alebo elevácia hepatálnych parametrov (AST–aspartátaminotransferáza, ALT–alanínaminotransferáza) (5, 12).

Eklamptický záchvat sa prejavuje tonicko-klonickými kŕčmi, podobnými epileptickým kŕčom typu grand mal. Zvyčajne má 4 štádiá: fáza prodromálnych príznakov, tonických kŕčov, klonických kŕčov a porucha vedomia s následnou amnéziou (5).

HELLP syndróm je stav spojený s hemolýzou, eleváciou hepatálnych enzýmov a trombocytopéniou. Doteraz sa vedú diskusie, či ide o samostatnú nozologickú jednotku alebo variant preeklampsie. Na základe súčasných poznatkov sa však dá vyhlásiť, že HELLP syndróm je najčastejšie spojený s preeklampsiou, často býva jej komplikáciou a patofyziológia oboch ochorení je v podstate identická (13, 14).

Tehotná s rizikom rozvoja hypertenzie, preeklampsie, eklampsie, HELLP syndrómu je žena s niektorým z nasledujúcich rizikových faktorov a preto by mala byť adekvátne prenatalne sledovaná s ohľadom na zvýšené riziko výskytu hypertenzie, preeklampsie, eklampsie alebo HELLP syndrómu (Tabuľka č. 2) (2 – 4).

**Tabuľka č. 2**

 <b>Rizikové faktory môžeme rozdeliť do niekoľkých skupín (spracované podľa 2 – 4)</b>	
<b>Stavy so zvýšeným nárokom na kyslík</b>	viacpočetné tehotenstvo mola hydatidosa hydropická placenta
<b>Stavy so zníženým prenosom kyslíka:</b>	primigravida – menej vyvinuté cievy maternice mikrovaskulopatia – preexistujúca arteriálna hypertenzia diabetes mellitus
<b>Iné:</b>	obezita užívanie hormonálnej antikoncepcie renálna insuficiencia preeklampsia v predchádzajúcich graviditách pozitívna rodinná anamnéza vek < 19 rokov, > 40 rokov malnutrícia trombofilný stav

Sekundárna hypertenzia má 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, reumatologické ochorenia (6, 156s).

**Štandardný postup je ďalej pre prehľadnosť rozdelený do 3 samostatných kapitol:**


1. Hypertenzia v gravidite
2. Preeklampsia a eklampsia
3. HELLP syndróm

**1. časť: Hypertenzia v gravidite**

**1.1 Klasifikácia hypertenzných ochorení v gravidite**

Podľa medzinárodných odporúčaní sa hypertenzné ochorenia v gravidite delia do štyroch kategórií (Tabuľka č. 3):

Tabuľka č. 3

 <b>Klasifikácia hypertenzných ochorení v gravidite</b> (spracované podľa 6 – 10)	
<u>Preexistujúca hypertenzia</u>	Hypertenzia diagnostikovaná: a) prekoncepčne alebo b) pred 20. g.t., c) proteinúria môže, ale aj nemusí byť prítomná, d) hypertenzia pretrváva aj po skončení šestonedelia.  Ženy s chronickou hypertenziou by mali byť sledované pre skorú detekciu reštrikcie intrauterinného rastu pomocou ultrasonografie po dosiahnutí životaschopnosti plodu, s intervalmi závislými od závažnosti hypertenzie, komorbidít a pôrodnickej anamnézy.
<u>Gestačná hypertenzia</u>	Hypertenzia diagnostikovaná <i>de novo</i> po 20. g.t. a normalizuje sa do 42 dní po pôrode (obdobie šestonedelia), proteinúria nie je prítomná.
<u>Preeklampsia</u>	<i>De novo</i> vzniknutá hypertenzia po 20. g.t. a minimálne jeden z nasledujúcich príznakov: a) proteinúria (PÚ $\geq$ 0,3 g/24 hod.; ACR $\geq$ 30 mg/mmol), b) iné známky orgánovej dysfunkcie, c) uteroplacentárna dysfunkcia (FGR, abnormálna flowmetria a. umbilicalis, intrauterinné úmrtie plodu) (vid' nižšie „2. časť: Preeklampsia a eklampsia“).
<u>Preexistujúca hypertenzia plus superponovaná gestačná hypertenzia s proteinúriou</u>	Vid' „preexistujúca hypertenzia“ s ďalšou eleváciou TK po 20. g.t. a proteinúriou (PÚ $\geq$ 0,3 g/24 hod.; ACR $\geq$ 30 mg/mmol).
<u>Antenátálne neklasifikovateľná hypertenzia</u>	Reklasifikuje sa po pôrode, pričom proteinúria môže, ale aj nemusí byť prítomná.

**Vysvetlivky:** ACR – pomer albumín/kreatinín, FGR – rastová reštrikcia plodu, g.t. – gestačný týždeň, TK – tlak krvi, PÚ – proteinúria.

### 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 (renálne hypertenzie, renovaskulárne hypertenzie a endokrinne podmienené hypertenzie). Proteinúria môže, ale nemusí byť prítomná. Preexistujúca hypertenzia pretrváva aj po ukončení gravidity. Pacientky 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 % pacientiek s preexistujúcou hypertenziou) (7, 8).



**Poznámka:** Akákoľvek forma hypertenzie v gravidite sa môže rozvinúť do preeklampsie. V popôrodnom období sa až u 27,5 % žien s preeklampiou rozvinie *de novo* hypertenzia. Príčinou je mobilizácia tekutín z intersticiálneho do intravaskulárneho priestoru, príjem tekutín či vplyv vazoaktívnych faktorov. Tehotné ženy sú náchylnejšie na komplikácie centrálného nervového systému. Závažná hypertenzia v gravidite v porovnaní s tou menej závažnou súvisí s vyšším rizikom materského úmrtia, potratu, predčasného pôrodu, SGA (small-for-gestational age) či nutnosťou intenzívnej novorodeneckej starostlivosti a s rôznymi nepriaznivými pôrodnickými výsledkami (6).

### 1.2 Správna metodika merania TK v gravidite a diagnostika hypertenzie

Hodnoty TK odpovedajúce hypertenzii musia byť potvrdené pri dvoch nezávislých meraniach. TK 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 tlakomeru 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 merané počas 24-hodinového monitorovania TK sú nadradené konvenčným meraniam. Ambulantné monitorovanie TK odhalí prítomnosť hypertenzie bieleho plášťa, alebo môže byť veľmi užitočné pri manažmente vysokorizikových pacientiek s artériovou hypertenziou, alebo s diabetickou, alebo hypertenznou nefropatiou. Hodnoty TK sa fyziologicky menia aj v priebehu dňa. U zdravých gravidných žien sú najvyššie hodnoty TK ráno po prebudení a odpoľudnia, najnižšie hodnoty TK sú okolo 24. hodiny. Pri preexistujúcej hypertenzii je zachovaný rovnaký denný rytmus. Pri preeklampsii je diurnálny rytmus obrátený, TK dosahuje maximum okolo polnoci, minimum odpoľudnia (7, 8, 16, 17).

### 1.3 Domáci monitoring krvného tlaku

Domáci, tzv. self-monitoring TK v domácom prostredí má význam v potvrdení diagnózy hypertenzie, vylúčení tzv. hypertenzie bieleho plášťa, či zachytení „maskovanej“ hypertenzie, keď je TK počas vyšetrenia v ambulancii gynekológa v normálnych hodnotách. Self-monitoring TK zároveň zvyšuje pohodlie pacientiek a znižuje počet návštev u lekára. Domáce meranie TK umožňuje skorý záchyt diagnózy u pacientiek so zvýšeným rizikom preeklampsie.

Tehotnú je nutné dôkladne poučiť o správnom meraní TK v domácom prostredí. TK v domácom prostredí sa získava ako priemer všetkých meraní TK získaných meraním na poloautomatickom validovanom monitore TK, počas najmenej 3 dní. Preferuje sa meranie počas 6 – 7 konzekutívnych dní pred návštevou lekára. Merania TK sa majú realizovať ráno a večer, v tichej miestnosti, po 5 minútach sedenia v pokoji. Tehotná má sedieť a má mať podpretý chrbát a rameno, na ktorom sa meria TK. Pri každom jednotlivom meraní sa majú vykonať 2 merania TK s odstupom 1 – 2 minúty (15).

#### 1.4 Odporúčané laboratórne vyšetrenia pri sledovaní tehotnej s hypertenziou v gravidite

Po stanovení diagnózy hypertenzie a klasifikácie pacientky je odporúčané pravidelné sledovanie nasledovných laboratórnych parametrov: biochemické vyšetrenia (renálne parametre, kyselina močová, ionogram, hepatálne testy, bilirubín, laktátdehydrogenáza (LDH), albumín, bielkoviny), vyšetrenie moču (chemicky/sediment, proteinúria, albuminúria, pomer albumín/kreatinín), krvný obraz, hemokoagulačné vyšetrenie. Všetky gravidné ženy majú mať vyšetrenú proteinúriu vo včasnej gravidite na detekciu preexistujúceho renálneho ochorenia a v druhej polovici gravidity na skríning preeklampsie (7, 8, 16, 17).

Môže sa zväziť doplniť vyšetrenia:

- sonografické vyšetrenie brucha so zameraním na obličky, vyšetrenie katecholamínov v moči alebo v krvi,
- Dopplerometrické vyšetrenie uterinných artérií (po 20. gestačnom týždni).

#### 1.5 Prahové hodnoty TK pre začatie liečby hypertenzie v gravidite

Hodnoty TK pre začatie liečby sú na úrovni systolický TK  $\geq 140$  mmHg a/alebo diastolický TK  $\geq 90$  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 známkami orgánového poškodenia, alebo s výskytom klinických symptómov (bolesti hlavy, poruchy videnia, bolesti v epigastriu). Hodnotenie poškodenia koncových orgánov tiež pomáha pri rozhodovaní o liečbe. V prípade ochorenia obličiek, proteinúrie, hypertrofie ľavej komory, hypertenznej retinopatie, mikrovaskulárnych ochorení, cievej mozgovej príhody a veku nad 40 rokov sa má zahájiť liečba pri diastolickom TK  $\geq 90$  mmHg (2, 7, 8).

Vo všetkých ostatných prípadoch sa začatie medikamentózneho liečby odporúča pri hodnotách sTK  $\geq 150$  mmHg a/alebo dTK  $\geq 95$  mmHg.

***Cieľom antihypertenzívnej terapie je udržiavať TK < 135/85 mmHg. TK je však nutné udržiavať < 160/110 mmHg (2).***

#### 1.6 Terapia hypertenzie v gravidite


##### 1.6.1 Nefarmakologické možnosti terapie hypertenzie v gravidite

Nefarmakologický manažment hypertenzie v gravidite zahŕňa správnu životosprávu a zmenu životného štýlu, zákaz fajčenia. Reštrikcia príjmu soli je odporúčaná len u žien s preexistujúcou hypertenziou. Randomizované štúdie o diétnych a režimových intervenciách dokázali minimálne ovplyvniť hodnoty TK v gravidite. Je možné obozretne pokračovať v pravidelnom cvičení. V gravidite sa neodporúča redukcia hmotnosti, a to ani u obéznych žien (nebezpečenstvo nízkej pôrodnej hmotnosti, postnatálne pomalý rast). Obéznym ženám (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) sa odporúča vystríhať sa nárastu na hmotnosti o viac ako 6,8 kg (7, 8, 16, 17).

##### 1.6.2 Farmakologická liečba hypertenzie v gravidite

Podľa odporúčaní ESC/ESH je cieľom farmakoterapie v gravidite redukcia rizika zo strany matky pri súčasnom zachovaní bezpečnosti podávanej liečby pre plod (7, 8).

Tabuľka č. 4

 <b>Manažment kardiovaskulárnych ochorení v gravidite</b> (upravené podľa 7, 8)		
	<b>Trieda odporúčaní</b>	<b>Úroveň dôkazov</b>
U žien s vysokým alebo stredným rizikom preeklampsie sa odporúča kyselina acetylsalicylová 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 medikamentóznej liečby pri hodnotách sTK $\geq$ 140 mmHg alebo dTK $\geq$ 90 mmHg. V ostatných prípadoch sa odporúča začatie medikamentóznej 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 pľúcny edémom sa odporúča i.v. infúzia s nitroglycerínom, v našich podmienkach isosorbitdinitrát CAVE: riziko cyanózy plodu.	I	C
Obmedzenie prírastku hmotnosti < 6,8 kg možno zvážiť u obéznych žien.	IIa	C
ACEI, ARB alebo priame renínové inhibitory sa neodporúčajú.	III	C

**Vysvetlivky:** ACEI = inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ARB = blokátory AT1 receptorov angiotenzínu II, ASA= kyselina acetylsalicylová, GH – gestačná hypertenzia.

Klinické štúdie počas gravidity boli v ostatných rokoch veľmi obmedzené, jednalo sa prevažne o štúdie s malým počtom probandov. Najväčšiu bezpečnosť preukázal prípravok metyldopa v klinickej štúdii, ktorá bola uskutočnená pred 40 rokmi. Viaceré klinické štúdie potvrdili

prínos prísnejšej kontroly TK u tehotných s hypertenziou z hľadiska neskoršieho vývoja závažnej formy hypertenzie a preeklampsie.

Podľa odporúčaní ESC/ESH z roku 2018 ženy s preexistujúcou hypertenziou môžu pokračovať počas gravidity vo svojej pôvodnej terapii s výnimkou ACE inhibítorov, ARB a priamych renínových inhibítorov (aliskiren) – jedná sa o lieky, ktoré sú počas gravidity absolútne kontraindikované. U žien s preexistujúcou hypertenziou, ktoré plánujú graviditu, by mala byť antihypertenzná liečba upravená tak, aby v nej mohli počas gravidity pokračovať (7, 8).

V rámci odporúčaní pre manažment liečby hypertenzie v gravidite nie je jednoznačný konsenzus, antihypertenzná liečba v gravidite sa významne nemení niekoľko rokov vzhľadom na nedostatok dôkazov na zavedenie novej terapie, výber vhodných antihypertenzív v jednotlivých krajinách je ovplyvnený ich aktuálnou dostupnosťou.

V Odporúčaní ISSHP (6, 9) a v Odporúčaní ESC (7, 8) sú metyldopa a labetalol odporúčané ako lieky prvej voľby v liečbe hypertenzie v gravidite (pozn: labetalol je v SR nedostupný).

Dlhoročné skúsenosti s užívaním metyldopy v gravidite preukázali jeho bezpečnosť s ohľadom na matku i plod. Metyldopa ako alfa2-agonista, preberá miesto dihydroxyfenylnínu v ceste biosystémy dopamínu, noradrenalín a adrenalín, čo vedie k produkcii neaktívnych foriem týchto neurotransmitterov. Ak však neexistuje iná indikácia, odporúča sa postupné znižovanie dávky až konečné vysadenie alfa-metyldopy po 48 hodinách od pôrodu z dôvodu rizika rozvoja popôrodnej depresie (18, 19).

Labetalol (alfa a beta blokátor) (pozn.: nedostupný v SR) perorálne môže byť použitý ako ekvivalent metyldopy v prvej voľbe ako monoterapia.

Ako lieky druhej voľby sa odporúčajú vhodné blokátory kalciových kanálov. Nie sú teratogénne a krvný tlak je spoľahlivo udržateľný bez závažného poklesu diastolického krvného tlaku. (EBM IA) (19, 21). Vhodným blokátorom kalciového kanála pre použitie v gravidite sú isradipín (pozn.: nedostupný v SR), nitrendipín alebo verapamil.

Nifedipín sa v gravidite neodporúča podávať dlhodobo, v súvislosti s používaním nifedipínu sa uvádza riziko potenciálneho poškodenia plodu, vážne hypotenzie u gravidných žien, zapríčinené súčasným podávaním nifedipínu a MgSO<sub>4</sub> – synergický účinok nifedipínu a magnéziu sulfátu. Na Slovensku je dostupná iba retardovaná forma, pri ktorej sublinguálne podanie nemá včasný antihypertenzný efekt.

Medzi lieky, ktoré môžu byť použité v prípade nedostatočne kontrolovanej hypertenzie v gravidite patria betablokátory. Odporúčanie podľa ESC/ESH neudáva konkrétne betablokátory, ktoré by sa mali použiť v liečbe hypertenzie v gravidite. Upozorňujú však na skutočnosť, že ich voľba by mala byť veľmi uvážená, nakoľko môžu indikovať bradykardiu plodu a reštrikciu rastu plodu (7, 8). Z týchto dôvodov sa jednoznačne neodporúča atenolol (spôsobuje FGR) (19).

*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*. Lieky, ktoré výrazne neovplyvňujú venózný návrat a neznižujú perfúziu uteroplacentárneho riečiska v porovnaní s klasickými betablokátormi (ako napr. metoprolol, bisoprolol a betaxolol).

*Metoprolol* je kardioselektívny antagonist  $\beta$ -adrenergických receptorov používaný na liečbu tehotných žien s kardiovaskulárnymi chorobami vrátane hypertenzie, kardiomyopatie, ischemickej choroby srdca a arytmií. V súčasnosti používanom rozmedzí dávok metoprolol nepredstavuje veľké teratogénne riziko (*EBM IA*) (20).

Takzvané *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 podmieňoval ich absolútnu kontraindikáciu pri použití v gravidite. Dôležitým ukazovateľom správnej liečby hypertenzie v gravidite s dosiahnutím cieľových hodnôt krvného tlaku sú jednoznačne výsledky 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku.


*ACE-inhibítory* sú v gravidite kontraindikované pre ich súvis s renálnou hypoperfúziou, ischémiou, anúriou, abnormalitami renálneho systému a následne s oligohydramniom, FGR a inými kongenitálnymi abnormalitami (*EBM IV*). U pacientiek s chronickou hypertenziou na ACE inhibítorech je nutné zmeniť liečbu pri plánovaní gravidity, či pri počatí (2, 15).

*Tiazidové diuretiká* sa môžu v gravidite použiť v druhej línii terapie preexistujúcej hypertenzie, avšak niektoré 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 renálneho zlyhávania (*EBM IV*) (2).

***Poznámka:*** Okrem medikamentóznej antihypertenznej terapie v rámci manažmentu je potrebné zvážiť podanie kortikosteroidov za účelom pľúcnej maturácie u plodu, zabezpečiť udržanie oxygenácie, udržiavať bilanciu tekutín a v prípade závažnej hypertenzie zvážiť ukončenie gravidity.

Prehľadný rozpis antihypertenzív vhodných k podaniu v gravidite a dostupnosť v SR je v Tabuľke č. 5 (6).

**Tabuľka č. 5**

 <b>Antihypertenzíva vhodné k liečbe hypertenzie v gravidite (spracované podľa 6)</b>		
<b>Skupina</b>	<b>Liečivo</b>	<b>Forma podania</b>
Centrálne sympatoplegiká	Metyldopa	p.o.
Betablokátory	Metoprolol Pindolol* Acebutol* Bisoprolol Nebivolol Celiprolol	p.o. p.o. p.o. p.o. p.o. p.o.
Kombinovaný alfa/beta blokátor	Labetalol**	p.o. i.v.
Blokátory kalciových kanálov	Izradipín*** Amlodipín Nitrendipín Verapamil	p.o. p.o. p.o. p.o.
Antagonista alfa 1 adrenergických receptorov	Urapidil	p.o.

**Vysvetlivky:** \* 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.

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

**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 2000 mg/die (podávaná v 2 – 4 dávkach). Pri vyšších dávkach treba myslieť na možné nežiaduce účinky metyldopy (ospalosť, bolesti hlavy, depresie, poruchy pečene, poruchy krvi a iné).

**Metoprolol** 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 postmedikamentóznou 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 (v štúdiách na zvieratách sa pri vysokých dávkach amlodipínu pozorovala reprodukčná toxicita).

**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 3 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.

Poznámka: vždy je potrebné dôsledne zvážiť prínos a riziko liečby, nakoľko u všetkých liekov neexistujú dobre dokumentované štúdie pre použitie v gravidite.

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.

Počas fyziologicky prebiehajúcej gravidity TK mierne klesá (najnižšie hodnoty TK sú v polovici gravidity), tento pokles TK sa týka aj žien s preexistujúcou hypertenziou. Pokiaľ gravidita prebieha fyziologicky, u niektorých žien možno pre fyziologický pokles TK vysadiť ich medikáciu v prvej polovici gravidity. Ženy s preexistujúcou hypertenziou môžu pokračovať v ich aktuálnej medikácii s výnimkou liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzín-aldosterónový systém (ACEI, ARB, priame renínové inhibítory). Lieky ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém sú v gravidite kontraindikované najmä v druhom a treťom trimestri pre možnosť fetotoxicity. V liečbe preexistujúcej hypertenzie sa môžu použiť aj diuretiká (7 – 11).

### 1.6.3 Terapia závažnej hypertenzie (hypertenzná kríza)

V Odporúčaniach ESC sa v terapii závažnej hypertenzie ako lieky voľby odporúčajú intravenózne *labetalol* (nedostupný v SR) alebo intravenózne *urapidil*, alebo perorálne *blokátory kalciových kanálov* (Obrázok č. 1).

Intravenózne hydralazín (nedostupný v SR) Odporúčania ESC už neuvádzajú, ako liek voľby je naďalej hydralazín v Odporúčaniach ISSHP.

**Labetalol** (nedostupný v SR) je liek s kombinovaným blokujúcim účinkom na  $\alpha$  a  $\beta$  receptory (neselektívny antagonist  $\beta$ -adrenoceptorov a kompetitívny antagonist postsynaptických  $\alpha$ -1-adrenoceptorov). Niektoré pracoviská používajú intravenózne *labetalol* ako liek prvej voľby pre menší výskyt nežiaducich účinkov. ACOG odporúča podávať v dávke 20 mg i.v. ako bolus. Pokiaľ účinok nie je dosiahnutý do desiatich minút, nasleduje dávka 40 mg, následne 80 mg v 10-minútových intervaloch (*EBM IV*) (4).

**Urapidil** (antagonista alfa 1 adrenergických receptorov) sa v gravidite podáva pri závažnej hypertenzii intravenózne v úvodnej dávke 25 mg v infúzii fyziologického roztoku, rýchlosť infúzie závisí od individuálnej hodnoty výšky krvného tlaku. Ak je zníženie tlaku krvi dostatočné, v liečbe sa pokračuje udržiavacou dávkou podávanou buď v infúzii, alebo perfúzorom (Obrázok č. 1) (*EBM IB*) (18).

**Hydralazín** (nedostupný v SR) v porovnaní s inými antihypertenzívami môže spôsobiť nežiaduci náhly pokles krvného tlaku u matky, čo môže vyústiť v abrupciu placenty, akútny cisársky rez, oligúriu či nízke Apgarovej skóre (*EBM IB*) (18).

Nifedipín (*nedostupný v SR*) zo skupiny blokátorov kalciových kanálov môže byť použitý za účelom zvládnutia hypertenznej krízy perorálne v iniciálnej dávke 10 mg (*EBM IB*) (19).

Pri liečbe hypertenznej krízy by mala byť tehotná kontinuálne kardiokograficky monitorovaná (*EBM IV*) (2 – 3).

***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 rýchlejšim znižovaním TK v nasledujúcich hodinách (2 – 3).***

V prípade orgánových komplikácií, ako je pľúcny edém či akútne zlyhanie obličiek, TK znižujeme podstatne rýchlejšie. Pri znižovaní TK pri závažnej hypertenzii je však nutná opatrnosť. Zníženie krvného tlaku pod hodnotu 110/80 mmHg súvisí s uteroplacentárnou hypoperfúziou (19).

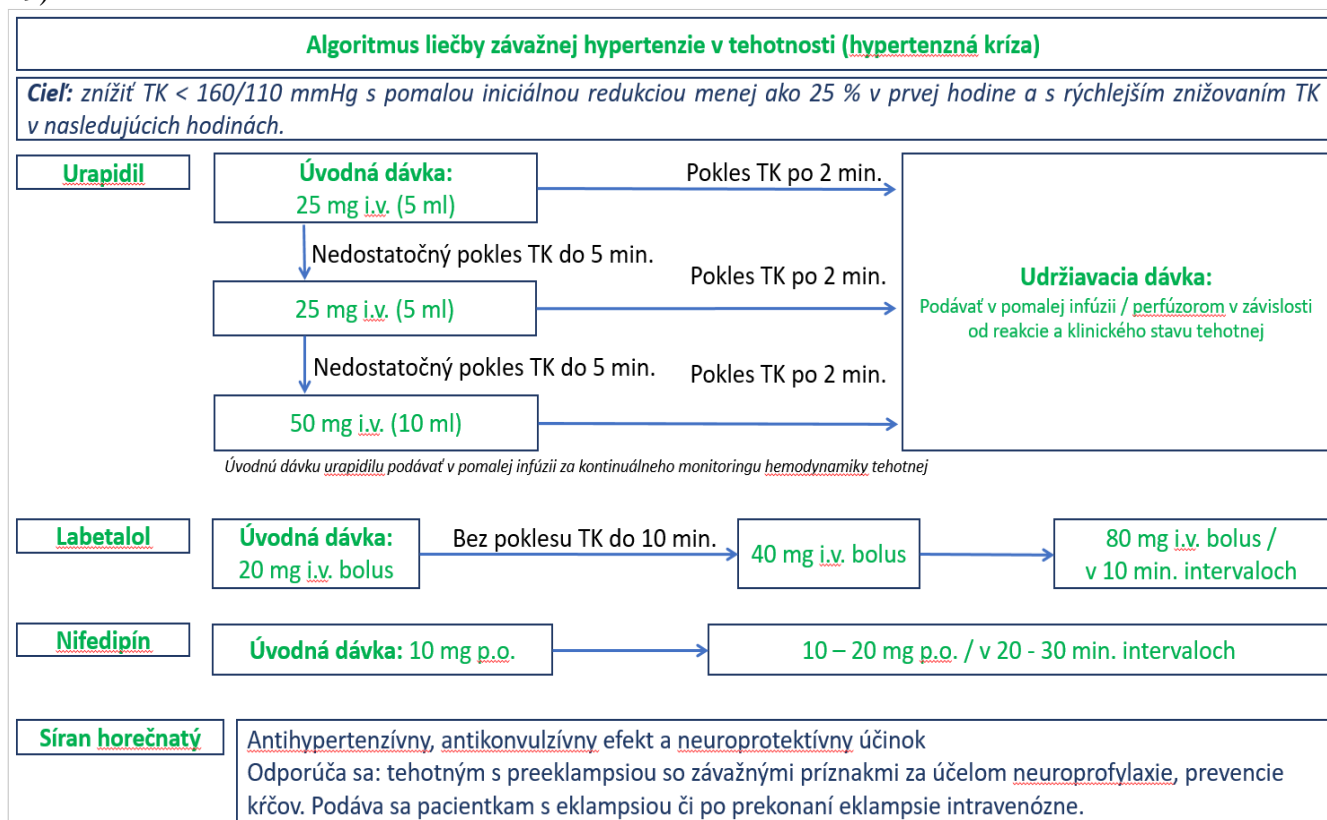
**Síran horečnatý** má okrem antihypertenzívneho účinku aj antikonvulzívny efekt a neuroprotektívny účinok. Preto sa odporúča podávať ho pacientkam s diagnózou preeklampsie so závažnými príznakmi (závažná hypertenzia, proteinúria, neurologické komplikácie) za účelom neuroprofylaxie, prevencie kŕčov. Taktiež sa podáva pacientkam s eklampsiou či po prekonaní eklampsie intravenózne. Ohľadom významu podávania *magnéziu sulfátu* pri nezávažnej hypertenzii sa vedú polemiky (193).

Pri hroziacej eklampsii sa magnéziu podáva v intravenóznej infúzii (4 g MgSO<sub>4</sub> v 100 ml 5% glukózy v priebehu 20 minút, potom 5 g MgSO<sub>4</sub> v 500 ml 5 % glukózy rýchlosťou 100 ml/hod., t. j. 1 g/hod.). Antikonvulzívna 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 nutné ukončiť pri TK < 110/70 mmHg (*EBM IV*) (2 – 3).



**Obrázok č. 1** Algoritmus liečby závažnej hypertenzie v tehotnosti (spracované podľa 2 – 3, 18, 19)



**Vysvetlivky:** TK – tlak krvi, i.v. – intravenózne, ml – mililiter, min. – minúta, mg – miligram, p.o. – per orálne.

#### 1.6. 4 Liečba po ukončení tehotnosti

Liečba hypertenzie po ukončení tehotnosti závisí od celkového priebehu ochorenia a má zohľadňovať laktáciu. Antikonvulzívna liečba sa ukončuje až 48 hodín po pôrode. Laktácia nezvyšuje TK u dojčiacej matky. Postpartálna hypertenzia je bežná v 1. týždni po ukončení tehotnosti. Metyldopa sa neodporúča pre riziko postpartálnej depresie. Diuretiká redukujú objem materského mlieka (počas laktácie by sa nemali používať). Betablokátoory môžu vyvolať bradykardiu novorodencov, je možné ich použiť len v nízkych dávkach. Blokátory kalciového kanála (okrem nifedipínu) sa vylučujú do materského mlieka v nízkych koncentráciách (zrejme bez nežiaducich účinkov na novorodencov). Kaptopril sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, ostatné ACEI môžu mať u nedonosených novorodencov nežiaduce renálne účinky.

Ženy ktoré majú hypertenziu v prvej tehotnosti majú vyššie riziko hypertenzie v nasledujúcej tehotnosti, ženy s gestačnou hypertenziou majú neskôr vyššie riziko rozvoja artériovej hypertenzie a cievnej mozgovej príhody. Čím je nástup hypertenzie v prvej tehotnosti včasnejší, tým je vyššie riziko rekurencie v nasledujúcom tehotenstve. Ženy so vznikom gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie majú zvýšené riziko hypertenzie, mozgovej príhody a ischemickej choroby srdca v neskoršom dospelom živote. Aby sa zabránilo komplikáciám v následných graviditách a aby sa v budúcnosti redukovalo kardiovaskulárne riziko matky, je primárne indikovaná úprava životného štýlu po pôrode. Odporúčajú sa tiež pravidelné vyšetrenia u praktického lekára s cieľom skontrolovania hodnôt TK a metabolických faktorov.

Hypertenzné ochorenia v tehotnosti boli uznané ako významný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení u žien (7, 8, 11).


## **2. časť: Preeklampsia a eklampsia**

### **2.1 Diagnostické kritéria preeklampsie**

Preeklampsia je špecifické ochorenie pre graviditu, pri ktorom dochádza k multiorgánovému poškodeniu organizmu a zvýšenie TK je len jedným z príznakov tohto ochorenia. Typický je vznik periférnej vazokonstrikcie, redukcia objemu plazmy, zníženia systolického a minútového objemu, hypoperfúzie tkanív dôležitých orgánov (obličiek, pečene, mozgu, pľúc, uteroplacentárnej jednotky, krvotvorného systému, ciev).


Preeklampsia je definovaná hypertenziou vznikajúcou *de novo* po 20. g.t., sprevádzanou proteinúriou a/alebo dôkazom akútneho poškodenia obličiek u matky, dysfunkciou pečene, neurologickými príznakmi, hemolýzou alebo trombocytopéniou a/alebo FGR (viď Tabuľky č. 6 – 8). Preeklampsia sa môže vyvinúť v priebehu pôrodu alebo v skorom popôrodnom období (6).

**Tabuľka č. 6**

 <b>Jednotlivé definície preeklampsie</b> (spracované podľa 3, 4, 6)	
<b>Spoločnosť</b>	<b>Definícia</b>
<b>ISSHP</b> International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	Preeklampsia = <b>placentáciou</b> podmienený patologický stav s <b>eleváciou krvného tlaku nad 140/90 Torrov</b> a prítomnosťou <b>proteinúrie nad 300 mg/24 hod.</b>
<b>ACOG</b> American College of Obstetricians and Gynecologists	V definícii preeklampsie zohľadňujú nové poznatky, prítomnosť <b>proteinúrie nie je bezpodmienečne nutná</b> pri stanovení diagnózy preeklampsie.
<b>DGGG, OEGGG, SGGG</b> Deutsche/Österreichische/Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Nemecká, Rakúska a Švajčiarska spoločnosť pre gynekológiu a pôrodnictvo)	Preeklampsia <b>každá (aj predtým existujúca) hypertenzia</b> nad 140/90 mmHg, spojená s <b>novovzniknutou orgánovou manifestáciou</b> , ktorá sa nedá priradiť k žiadnej inej príčine. Môže dôjsť <b>k poškodeniu rôznych orgánov aj placenty</b> , čo sa prejaví pri špecifických vyšetreniach. Takto do definície preeklampsie zaraďujú aj patológiu placenty, ktorú zisťujú vyšetrením pomeru sFIT – 1/PIGF.


**Vysvetlivky:** sFIT-1 – solubilná fms-like tyrosinkináza-1, PIGF – placentárny rastový faktor, mg – miligram, hod. – hodina.

Tabuľka č. 7

 <b>Kritériá poškodenia jednotlivých orgánových systémov (upravené podľa 3)</b>	
<b>RENÁLNE KRITÉRIÁ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proteinúria <math>\geq 300</math> mg/24 hod.,</li> <li>- pomer proteín/kreatinín <math>\geq 30</math> mg/mmol (ACR),</li> <li>- sérový kreatinín <math>\geq 90</math> <math>\mu</math>mol/l,</li> <li>- oligúria <math>&lt; 400</math> ml/24 hod.</li> </ul>
<b>HEMATOLOGICKE ZMENY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trombocytopenia <math>\leq 100 \times 10^9/l</math>,</li> <li>- dôkaz aspoň 1 markera hemolýzy (schistocyty alebo fragmentocyty, haptoglobín <math>\leq 0,3</math> g/l, LDH <math>2x \uparrow</math> ako referenčná hodnota alebo <math>\geq 650</math> U/l).</li> </ul>
<b>HEPATÁLNE KRITÉRIÁ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bolesť epigastria,</li> <li>- zvýšenie transamináz (AST, ALT - dvojnásobne oproti referenčnej hodnote).</li> </ul>
<b>NEUROLOGICKE ZMENY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bolesť hlavy,</li> <li>- poruchy videnia (diplopia, slepota),</li> <li>- hyperreflexia,</li> <li>- kŕče,</li> <li>- apoplexia.</li> </ul>
<b>PULMONÁLNE ZMENY</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- respiračná nedostatočnosť,</li> <li>- pleurálny výpotok,</li> <li>- pľúcny edém.</li> </ul>
<b>PLACENTÁRNE KRITÉRIÁ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SGA/FGR.</li> </ul>
<b>PREEKLAMPSIA – ŠPECIFICKÝ SYSTÉM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmena angiogénnych faktorov PIGF <math>&lt; 36</math> pg/ml alebo pomer sFlt-1/PIGF <math>&gt; 85</math>,</li> <li>- FGR.</li> </ul>

**Vysvetlivky:** ACR – pomer proteín(albumín)/ kreatinín, ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, FGR – rastová reštrikcia plodu, LDH – laktátdehydrogenáza, PIGF – placentárny rastový faktor, sFlt-1 – solubilná fms-like tyrosinkináza-1, SGA – plod malý na gestačný vek.

Tabuľka č. 8

 <b>Porovnanie vybraných laboratórnych parametrov pri fyziologickej preeklampsii a závažnej preeklampsii (spracované podľa 7, 8, 9, 16, 17, 22 – 24)</b>			
	<b>Fyziologická gravidita</b>	<b>Preeklampsia</b>	<b>Preeklampsia závažná</b>
<b>Proteinúria</b>	–	$\geq 0,3$ g/24 hod	$\geq 5$ g/24 hod
<b>Pomer albumín/kreatinín</b>		$\geq 30$ mg/mmol	
<b>Kreatinín v sére</b>	$< 88$ $\mu$ mol/l	$\geq 88$ $\mu$ mol/l	$\geq 125$ $\mu$ mol/l


<b>Kyselina močová v sére</b>	< 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
<b>Hemoglobín</b>	< 140 g/l	≥ 140 g/l	
<b>Hematokrit</b>	< 0,40	≥ 0,40	
<b>Trombocyty</b>	≥ 150 000/ml	< 150 000/ml	
<b>Bilirubín, AST, ALT</b>	–	↑	↑
<b>Plazmatické bielkoviny, albumíny</b>	–	↓	↓
<b>Albumín/globulínový kvocient</b>	1,4	< 1,0	0,5
<b>Laktátdehydrogenáza</b>	–	↑	↑
<b>Pomer s-Flt-1/ PIGF *</b>	< 38	↑	↑

Vysvetlivky: \* vid' nižšie časť: „Využitie angiogénnych faktorov“, ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, s-Flt-1 – solubilná fms-like tyrosinkináza-1, PIGF – placentárny rastový faktor.

## 2.2 Klasifikácia preeklampsie

**Z hľadiska závažnosti** týchto sledovaných parametrov delíme preeklampsiu **na menej závažnú a závažnú** (Tabuľka č. 9).

Tabuľka č. 9


 <b>Klasifikácia preeklampsie podľa závažnosti klinického stavu a postihnutia orgánov (spracované podľa 5)</b>	
<b>Preeklampsia</b>	Hypertenzia s proteinúriou vznikajúca <i>de novo</i> po 20. g.t. - hypertenzia (TK ≥ 140/90 mmHg), - proteinúria (ACR ≥ 30 mg/mmol alebo dUCB ≥ 0,3 g/24 hod).
<b>Menej závažná</b>	hodnoty TK 140/90 – 159/90 mmHg bez známk závažnej preeklampsie
<b>Závažná (ťažká)</b>	TK ≥ 160/90 mmHg oligúria < 400 ml/24 hod. známky HELLP syndrómu (bolesť v epigastriu alebo pravom hypochondriu, trombocytopenia < 100 x 10 <sup>9</sup> /l a/alebo elevácia hepatálnych parametrov: AST, ALT), pľúcny edém, znaky progredujúceho renálneho zlyhávania, novovzniknuté bolesti hlavy, poruchy vízu (splnenie 1 a viac z týchto kritérií)

**Vysvetlivky:** ACR – pomer proteín(albumín)/kreatinín, ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, TK – tlak krvi, ml – mililitre, g – gram, hod. – hodina, g.t. – gestačný týždeň, dUCB – denný odpad bielkovín močom.

Poznámka: niektorí autori delia preeklampsiu na miernu a závažnú, iní odporúčajú uprednostňovať termíny menej závažná a závažná, dôvodom je zdôraznenie závažnosti, pretože preeklampsia je ochorenie, ktoré progreduje takmer vždy.

Z etiologického hľadiska poznáme preeklampsiu na podklade abnormalít placentácie a kardiovaskulárnej dysfunkcie (Tabuľka č. 10).

**Tabuľka č. 10**

 <b>Rozdelenie podľa obdobia vzniku preeklampsie (spracované podľa 5)</b>	
<b>VČASNÁ PREEKLAMPSIA</b> <b>nástup: &lt; 34 + 0 g.t.</b>	<b>Porucha fetoplacentárnej jednotky</b> , ktorá je typicky spojená: <ul style="list-style-type: none"> <li>- s intrauterinnou rastovou reštrikciou plodu, resp. nízkou pôrodnou hmotnosťou plodu,</li> <li>- so zníženým objemom placentárneho tkaniva,</li> <li>- s abnormálnym nálezom prietokov pri dopplerovskom vyšetrení na uterinných a umbilikálnych tepnách,</li> <li>- so závažnou materskou a neonatálnou morbiditou a mortalitou.</li> </ul>
<b>NESKORÁ PREEKLAMPSIA</b> <b>nástup: ≥ 34 + 0 g.t.</b>	<b>Zväčša vzniká na podklade chronického ochorenia matky a je spojená:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- s normálnym objemom placentárneho tkaniva,</li> <li>- s fyziologickým rastom plodu i normálnou pôrodnou hmotnosťou novorodenca,</li> <li>- s fyziologickým nálezom prietokov pri dopplerovských vyšetreniach,</li> <li>- s priaznivou prognózou pre matku a plod.</li> </ul>

**Vysvetlivky:** g.t. – gestačný týždeň.

**Poznámka:** ženy, u ktorých sa vyvinula preeklampsia, sú navyše vystavené zvýšenému riziku abrupcie placenty v porovnaní so samotnými pacientmi s chronickou hypertenziou. Ženy s chronickou hypertenziou a známkami poškodenia koncových orgánov pred otehotnením sú vystavené zvýšenému riziku pľúcneho edému, hypertenznej encefalopatie, retinopatia, cerebrálneho krvácania a akútneho zlyhania obličiek.

Výskyt preeklampsie je predikujúcim faktorom pre zvýšené postpartálne kardiovaskulárne riziko novorodencov i tehotných v rámci tzv. teórie fetálneho programovania.

Na druhej strane neprítomnosť preeklampsie v predchádzajúcom tehotenstve znižuje riziko preeklampsie v ďalšom tehotenstve, keď sa predpokladá ochranný vplyv minimálne 3 roky. Rovnako aj výška tehotnej znižuje riziko preeklampsie, a teda ženy s výškou menšou ako 165 cm majú vyššie riziko vzniku ťažkej preeklampsie. Chronická hypoxia spôsobená napríklad fajčením riziko preeklampsie znižuje (18).

### 2.3 Eklampsia - eklamptický záchvat

Eklampsia je najzávažnejšia komplikácia preeklampsie. Prejavuje tonicko-klonickými kŕčmi (viď vyššie časť „Definície“). Hlavnou súčasťou liečby je podanie MgSO<sub>4</sub> a ukončenie tehotnosti (Obrázok č. 2) (EBM I).

**Poznámka:** existujú formy eklampsie bez preeklampsie alebo formy bez krčov, keď dochádza k nástupu bezvedomia po prudkých bolestiach hlavy (*eclampsia sine eclampsia*), čo môže predstavovať diagnostický problém.

Niektoré stavy a symptómy, ako napríklad HELLP syndróm, opuchy, renálne a hepatálne zlyhanie, zhoršujú klinický priebeh preeklampsie.

Proteinúria vedie k hypoalbuminémii a hemokoncentracii, preto často býva pri preeklampsii prekvapivo dobrý krvný obraz. Je potrebné na to myslieť počas pôrodu, že pri hemokoncentracii stráca rodička väčšie množstvo krvných elementov pri krvácaní než pri štandardnej hemodilúcii sprevádzajúcej fyziologickú graviditu (3).

## 2.4 Predikcia preeklampsie

Hlavnou úlohou u ambulantne sledovaných alebo hospitalizovaných tehotných je rozlíšenie typu hypertenzného ochorenia v tehotnosti a stanovenie rizika rozvoja preeklampsie a ohrozenia plodu, a tým aj plánovanie pokračovania tehotnosti.

Aktuálne sa okrem vyššie uvedených bežných laboratórnych parametrov a klinických prejavov k predikcii a určeniu prognózy využíva vyšetrenie angiogénnych faktorov (9, 22 – 24).

### 2.4.1 Využitie angiogénnych faktorov


Poznanie úlohy angiogénnych faktorov ako mediátorov preeklampsie viedlo k ich využitiu **v úlohe skorých prediktorov rozvoja** tejto patológie tehotenstva. Zmeny ako zvýšené hladiny sFlt-1 (solubilná fms-like tyrozínkináza-1), znížené hladiny PlGF (placentárny rastový faktor), a tým pádom i zvýšený pomer sFlt-1/PlGF, sú detegovateľné v sére tehotných, ktorým bola diagnostikovaná nielen **preeklampsia**, ale i **FGR** alebo **intrauterinná smrť plodu**, pričom tieto **zmeny korelujú so závažnosťou klinického prejavu** týchto patologických stavov. Čím skôr sa vyvinie patológia tehotenstva, tým markantnejšia je dysbalancia angiogénnych faktorov. Ďalším dôležitým zistením je to, že dysbalancia angiogénnych faktorov je **detekovateľná v sére tehotných ešte pred začiatkom manifestácie klinických príznakov ochorenia**. Úspechom sa skončila aj snaha o stanovenie diagnostických a klinicky využiteľných hraničných hodnôt pre pomer sFlt-1/PlGF v závislosti od gestačného veku.

Možnosť rýchleho vyšetrenia (výsledky do 20 minút) zo séra robí z týchto testov a najmä zo stanovovania pomeru sFlt-1/PlGF veľmi užitočný nástroj pre klinickú prax pri potrebe rýchleho rozhodovania v rámci manažmentu preeklampsie. Výsledky publikovaných štúdií udávajú klinicky použiteľnú cut-off hodnotu 38 a poukazujú na to, že pri pomere sFlt-1/PlGF < 38 je negatívna prediktívna hodnota 99,3 %, so senzitivitou 80 % a špecificitou 78,3 %. Pozitívna prediktívna hodnota pri sFlt-1/PlGF > 38 predstavuje 36,7 %, so senzitivitou 66,2 % a špecificitou 83,1 %. Pre jednoduchšiu implementáciu vyšetrovania a používania pomeru sFlt-1/PlGF do klinickej praxe bolo v spolupráci s poprednými svetovými odborníkmi na túto problematiku vypracované konsenzuálne stanovisko (Tabuľka č. 11) aplikované na nasledujúce dve skupiny tehotných:

1. tehotné so znakmi a symptómami preeklampsie (suspektná alebo potvrdená preeklampsia),

2. asymptomatické tehotné so zvýšeným rizikom rozvoja preeklampsie (9, 22 – 24).

Tabuľka č. 11

 <b>Odporúčanie pre manažment hodnôt pomeru sFlt-1/PIGF podľa konsenzuálneho stanoviska (spracované podľa 9, 22 – 24)</b>				
< 34 + 0 g.t.	Preeklampsia v čase testovania	Riziko rozvoja preeklampsie	Odporúčenie	≥ 34 + 0 g.t.
Pomer sFlt-1/PIGF				Pomer sFlt-1/PIGF
> 655	Kritické hodnoty		Ukončenie gravidity do 48 hodín Dôkladné monitorovanie tehotnej Tehotná < 34 + 0 g.t. indukcia pľúcnej zrelosti	> 201
> 85	Vysoko pravdepodobná preeklampsia alebo iná placentárna porucha + rozvoj iných komplikácií	Veľmi vysoké	Hospitalizácia Kontrolný odber o 2 – 4 dni, resp. podľa klinického stavu	> 110
38 – 85	Nie je	Vysoké (v priebehu 4 týždňov, najmä tehotné < 34 + 0 g.t.)	Tehotné < 34 + 0 g.t. kontrola o týždeň, resp. v závislosti od klinického stavu Tehotné ≥ 34 + 0 g.t. zvážiť skorší termín na indukciu pôrodu (možný rozvoj placentárnej dysfunkcie)	38 – 110
< 38	nie je (> 80 % testovaných tehotných)	Nízke (< 4 % v priebehu ďalšieho týždňa)	ambulantné sledovanie kontrola podľa potreby (o 4 týždne)	< 38

Vysvetlivky: sFlt-1 – solubilná fms-like tyrosinkináza-1, PIGF – placentárny rastový faktor, g.t. gestačný týždeň.

**Poznámka k Tabuľke č. 11:** autori tohto konsenzuálneho stanoviska upozorňujú na nasledujúce skutočnosti:

- pomer sFlt-1/PIGF zatiaľ nebol overený ako skriningová metóda,
- pomer sFlt-1/PIGF nenahradzuje ďalšie metódy sledovania vysokorizikových pacientok,
- rozhodnutie ohľadom ukončenia tehotenstva nie je podmienené iba hodnotami pomeru sFlt-1/PIGF, ale je vždy zároveň podmienené ostatnými dostupnými metódami a klinickým stavom pacientok,

- väčšina štúdií týkajúcich sa pomeru sFlt-1/PlGF bola uskutočnená pomocou testov Elecsys®, a preto všetky cut-off hodnoty uvedené v tomto stanovisku boli overené iba pre tento typ testu.

V prípade tehotných s už diagnostikovanou preeklampsiou meranie pomeru sFlt-1/PlGF neprináša ďalšie diagnostické informácie, ale prispieva k určovaniu vážnosti a prognózy ochorenia. Nedávno bola publikovaná multicentrická randomizovaná štúdia, ktorá poukazuje na dôležitosť testovania koncentrácie cirkulujúceho placentárneho rastového faktora v manažmente preeklampsie. Do štúdie bolo zahrnutých viac ako tisíc žien so suspektnou preeklampsiou. V skupine žien so známymi hodnotami PlGF bola preeklampsia klinicky diagnostikovaná v menšom časovom intervale, čo malo za následok menej závažných nepriaznivých následkov pre matku (9, 22 – 24).

### 2.5 Manažment preeklampsie a eklampsie, vedenie pôrodu

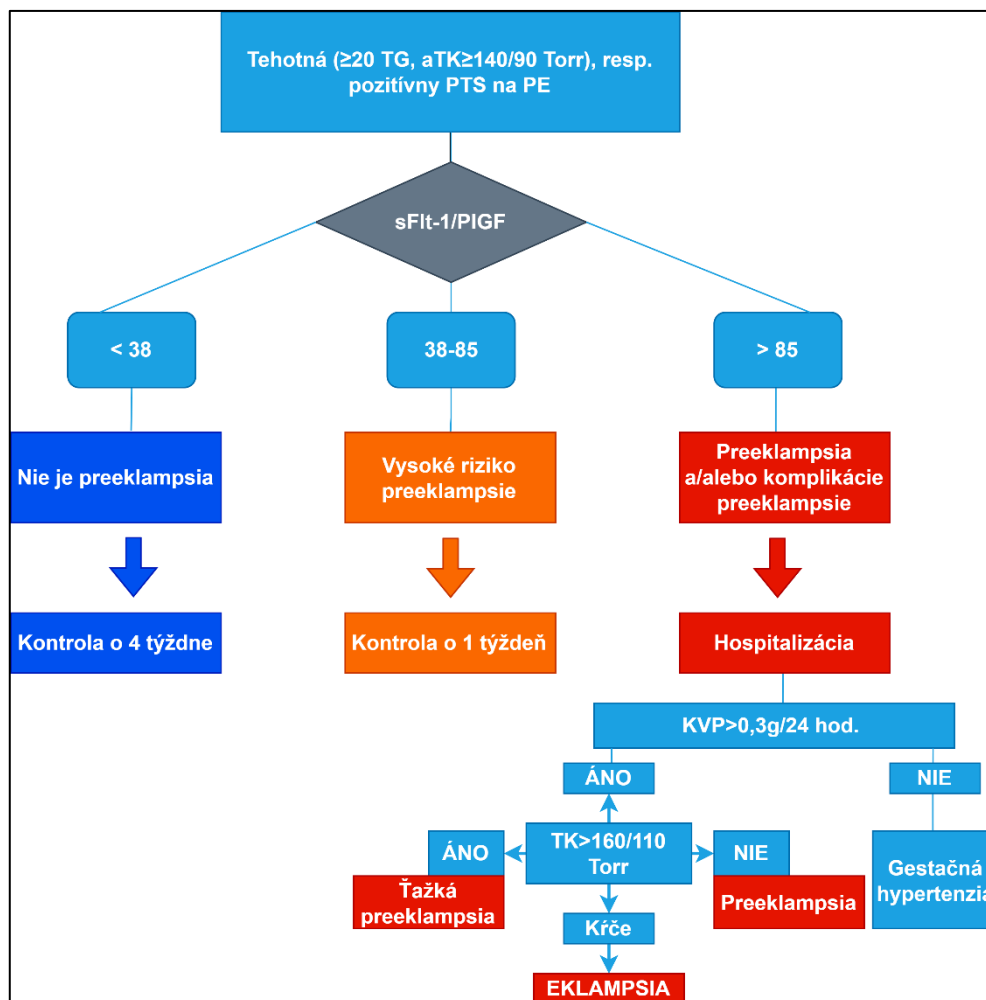
Všeobecne hlavným klinickým manažmentom preeklampsie je zameranie:

1. prevencia morbidít u matky aktívnou liečbou hypertenzie,
2. prevencia záchvatov u matky pri ťažkej preeklampsii,
3. zabránenie vážnemu ohrozeniu plodu.

Tieto tri princípy sa uskutočňujú podávaním liekov a vyhodnocovaním stavu plodu. Ak liečbou nemožno redukovať závažnosť hypertenzie matiek alebo existujú dôkazy o neuspokojivom stave plodu, je jediným riešením ukončenie tehotenstva (2, 3).



**Obrázok č. 2** Diagnostický algoritmus preeklampsie v II. polovici tehotenstva (spracované podľa 9, 22 – 24)



**Vysvetlivky:** sFlt-1 – solubilná fms-like tyrosinkináza-1, PIGF – placentárny rastový faktor, TK – tlak krvi, PE – preeklampsia, g – gram, hod. – hodina, KVP – kvantitatívna proteínúria.

### 2.5.1 Voľba terapeutického postupu podľa gestačného veku a závažnosti preeklampsie

U tehotných s *miernou preeklampiou* < 37. g.t. sa odporúča expektačný manažment, *po 37. g.t.* sa navrhuje skôr ukončenie tehotenstva ako expektačný postup.

U tehotných *so závažnou preeklampiou* > 34. g.t. alebo neskôr, alebo u žien s nestabilnými stavmi matky, alebo plodu bez ohľadu na gestačný vek sa odporúča stabilizácia súčasného stavu a následne vedenie pôrodu.

Tehotným *so závažnou preeklampiou* < 34. g.t., ktoré sú inak stabilné, sa odporúča, aby dostávali kortikosteroidy na podporu zrelosti pľúc plodu a aby pokračovali v tehotenstve v zariadení s primeranou materskou a novorodeneckou intenzívnou starostlivosťou (EBM IV) (3, 4).

U žien s eklampiou a preeklampiou so závažnými znakmi ACOG sa dôrazne odporúča podávanie parenterálneho magnéziumsulfátu peroperačne a následne postpartálne po vedení pôrodu per sectio caesarea (4).

### 2.5.2 Farmakologická liečba preeklampsie a eklampsie

Pri preeklampsii je snaha postupne znížiť TK na hodnoty bezpečné pre matku i plod. Najpoužívanším liekom v liečbe preeklampsie je magnézium, dávka závisí od závažnosti ochorenia, pri hroziacej eklampsii sa magnézium podáva v intravenóznei infúzii a liečba sa ukončuje až 48 hodín po pôrode.

Neliečená preeklampsia môže viesť k závažným komplikáciám ohrozujúcim život matky aj život plodu. ***Symptomatická antihypertenzná a antikonvulzívna terapia, za prísneho monitoringu tehotnej nám dáva možnosť predĺžiť graviditu a znížiť tak riziká prematurity.*** Doposiaľ však jedinou známou cielenou a efektívnou liečbou preeklampsie a eklampsie je pôrod.

***Cieľom liečby je znížiť krvný tlak matky o 15 – 25 % s cieľom:***

- ***systolický TK 140 – 150 mmHg a***
- ***diastolický TK 90 – 100 mmHg (EBM Ib) (19).***

Liekom prvej voľby u nás je *metyldopa*, čo súvisí s jeho bezpečnosťou pre plod aj matku počas tehotenstva.

***V prípade liečby preeklampsie metyldopa účinkuje prostredníctvom znižovania hladín sFlt-1 a endoglinu, ako aj prostredníctvom zvyšovania hladiny VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) (EBM II) (18).***

*Labetalol* sa považuje vo svete za liečbu prvej voľby pri hypertenznej kríze a podáva sa intravenózne. Na Slovensku však tento liek nie je momentálne k dispozícii.

Ako prvá línia liečby sa môže tiež použiť perorálny nifedipín s okamžitým uvoľňovaním, blokátory kalciových kanálov sú tiež vhodné v liečbe preeklampsie, najmä ak nie je k dispozícii intravenózne prístup (18, 19).

Diuretiká sa pri preeklampsii neodporúčajú a môžu sa použiť len v indikácii symptomatickej liečby srdcového a renálneho zlyhávania.

V liečbe ťažkej hypertenzie v gravidite sú liekom voľby podľa dostupnosti parenterálny labetalol alebo urapidil, pri nedostupnosti parenterálnej liečby je vhodný perorálny nifedipín alebo nikardipín. Intravenózne hydralazín v aktuálnych odporúčaní ESC nie je liekom prvej voľby, kvôli značným perinatálnym nežiaducim účinkom v porovnaní s ostatnými liekmi. Nitroprusid sodný je podľa Odporúčaní ESC 2018 v gravidite kontraindikovaný (7, 8, 9).

Počas ***chronickej liečby*** je potrebné dbať na to, aby ***nedošlo k nadmernému zníženiu krvného tlaku***, pretože to môže ďalej znižovať prekrvenie placenty a zosilňovať negatívne účinky na stav plodu. Ak sa u inak tlakovo stabilnej pacientky vyvinie závažná preeklampsia < 34. g.t., môže sa zväziť konzervatívny liečebný manažment. ***V prípade progresívneho závažného ochorenia alebo HELLP syndrómu je indikovaný pôrod.*** Transfúzia krvnej plazmy aj liečba steroidmi sa používajú pri starostlivosti o ženy s ťažkou preeklampsiou a HELLP syndrómom s priaznivými výsledkami (18, 19).

*Neliečená preeklampsia môže viesť k závažným komplikáciám ohrozujúcim život matky aj život plodu.*

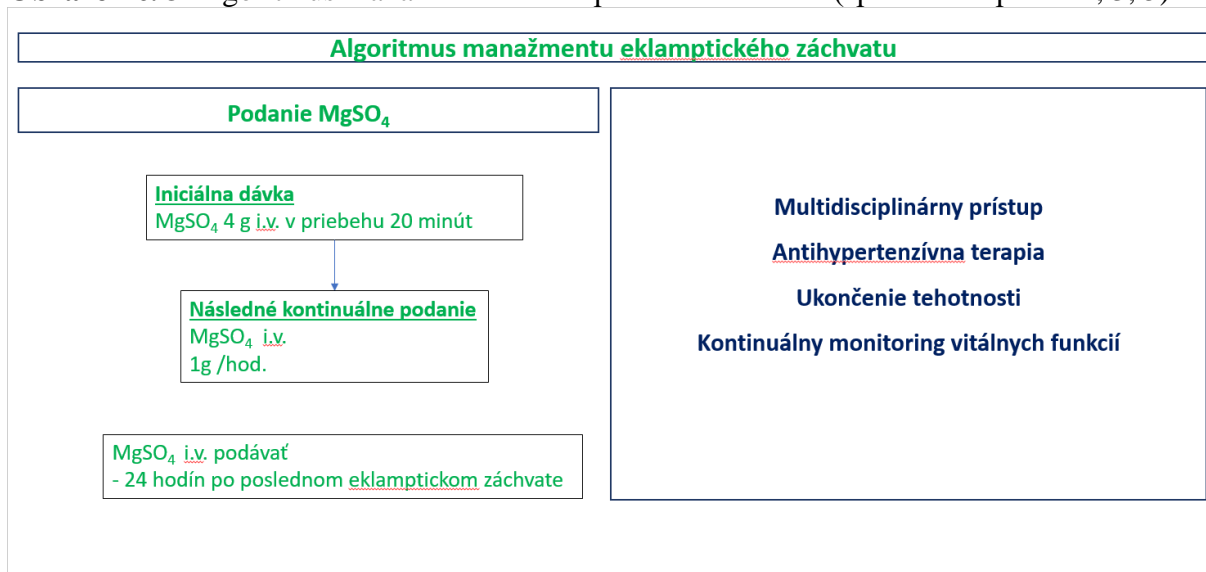
V prípade *eklampsie* je *kauzálnou liečbou ukončenie tehotnosti* bez ohľadu na gestačný vek a vitalitu plodu, zároveň sa vykonávajú kroky k *stabilizácii vitálnych funkcií pacientky*.

*Liečba je multidisciplinárna a komplexná* s intravenóznym podávaním antihypertenzív, antikonvulzív za stáleho monitorovania pacientky a bilancie tekutín.

V prípade *eklamptického záchvatu* (Obrázok č. 3) je *liekom prvej voľby síran horečnatý* (MgSO<sub>4</sub>). Iniciálna dávka je MgSO<sub>4</sub> 4 g i.v. počas 5 – 10 minút a následne kontinuálne pokračovať v podávaní MgSO<sub>4</sub> 1 g/hod i.v. (EBM I) (2, 3, 5).

*Podanie MgSO<sub>4</sub> je indikované v deň pôrodu a minimálne 24 hodín po ňom u všetkých žien s ťažkou preeklampiou a eklampiou a/alebo 24 hodín po poslednom záchvate* (EBM I) (2, 3, 5).

**Obrázok č. 3** Algoritmus manažmentu eklamptického záchvatu (spracované podľa 2, 3, 5)



**Vysvetlivky:** g – gram, i.v. – intravenózne, hod. – hodina.

*Pri preeklampsii s rozvinutým pľúcnym edémom sa odporúča použitie nitroglycerínu v intravenózne infúzie.*

Pooperačný monitoring krvného tlaku a diurézy je samozrejmosť. Po vybavení placenty nastáva vo väčšine prípadov postupné zlepšenie klinického stavu pacientok, obehu a proteinúrie.

### 2.5.3 Hodnotenie stavu plodu

Hodnotenie stavu plodu sa určuje na základe gestačného veku a stavu matky. V akútnejších podmienkach sa plod nepretržite sleduje v snahe vyhodnotiť príznaky intrauterinnej hypoxie. Po stabilizácii matky môžu byť použité ďalšie mechanizmy hodnotenia plodu (biofyzikálne profily, nestresové testy plodu, dopplerovská flowmetria).

#### 2.5.4 Časovanie a vedenie pôrodu

Dôležitou časťou manažmentu tehotenstva s rozvinutou preeklampsiou je načasovanie pôrodu s prihliadnutím na:

1. stav tehotnej a plodu,
2. stupeň rozvoja preeklampsie,
3. gestačný vek.

***V prípade eklampsie*** sa pôrod ukončuje urgentným cisárskym rezom bez ohľadu na týždeň gestácie.

***Pri rozvinutej preeklampsii*** možno plánovať spontánny pôrod s prihliadnutím na závažnosť ochorenia. Ukazuje sa, že nie sú rozdiely v mortalite a morbidite plodov a tehotných v prípade indukcie a spontánneho pôrodu v porovnaní s elektívnym cisárskym rezom. Vzhľadom na malú účinnosť indukcie pôrodu ***pred 28. g.t. má voľba pôrodu elektívnym cisárskym rezom pri rozvoji preeklampsie pred týmto gestačným vekom väčšie opodstatnenie.***

V priebehu pôrodu treba sledovať základné životné funkcie matky a kontinuálne kardiokografický záznam plodu. Pôrod sa ukončuje akútnym cisárskym rezom pri výskyte kŕčov u rodičky alebo príznakov akútnej hypoxie plodu. V prípadoch väčších výkyvov TK rodičky je vhodné obmedziť tlačenie použitím operačných techník vaginálneho pôrodu (vákuumextrakcia, forceps) (2, 3).

#### 2.5.5 Popôrodné sledovanie tehotnej s preeklampsiou a eklampsiou

U pacientky ***s preeklampsiou po pôrode*** bez antihypertenznej liečby je vhodné monitorovať prvý popôrodný deň TK aspoň štyrikrát denne, tretí až piaty popôrodný deň raz denne.


U pacientiek ***s preeklampsiou***, ktoré užívali antihypertenznú terapiu je odporúčaný monitoring a TK aspoň štyrikrát denne počas doby hospitalizácie. Ak užívali metyldopu ako lieky voľby je odporúčané ukončenie terapie do 2 popôrodných dní s eventuálnou zmenou alternatívneho antihypertenzíva (*EBM IV*) (2).

***Pri nestabilnom stave pacientky*** so závažnou preeklampsiou alebo eklampsiou po spontánnom pôrode, alebo po cisárskom reze je vhodné intenzívne sledovanie na monitorovanom lôžku, kde ***sa pokračuje v antikonvulzívnej a antihypertenznej terapii za súčasného monitoringu základných životných funkcií.*** Šestonedielka sa prepúšťa domov so stabilným krvným tlakom. Po šestonedelí by mala pacientka absolvovať kontrolné interné vyšetrenie a vyšetrenie funkcie obličiek (*EBM IV*)(2).

#### 2.5.6 Komplikácie preeklampsie

Možné komplikácie preeklampsie sú zhrnuté v Tabuľke č. 12.

Tabuľka č. 12

 <b>Možné komplikácie preeklampsie (spracované podľa 2, 3)</b>	
<b>Poškodenie obličiek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endotelióza kapilár v glomeruloch obličiek.</li> <li>- Poškodenie glomerulovej membrány spôsobuje renálnu dysfunkciu.</li> <li>- Zníženie rýchlosti glomerulovej filtrácie a prietoku plazmy obličkami v porovnaní so zdravými tehotnými ženami.</li> <li>- Zvýšenie hladiny kyseliny močovej je prechodné a hladiny sa po pôrode vrátia do normálnych hodnôt.</li> <li>- Akútne zlyhanie obličiek nie je časté.</li> </ul>
<b>Pľúcny edém</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Väčšina prípadov pľúcneho edému u tehotných žien je spojená s ťažko kontrolovateľnou hypertenziou.</li> <li>- Pri preeklampsii sa pľúcny edém vyskytuje častejšie po pôrode a je spojený s nadmerným príjmom tekutín.</li> <li>- Etiológia pľúcneho edému je multifaktoriálna - zníženie koloidného osmotického tlaku, zvýšenie kapilárnej permeability a zvýšenie vaskulárneho hydrostatického tlaku, ktoré vedú k extravazácii tekutín v interstíciu a alveolárnom priestore.</li> </ul>
<b>Koagulopatia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientky s preeklampiou majú často abnormality v koagulačnom systéme.</li> <li>- Pred klinickými prejavmi možno zistiť:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- zníženie aktivity AT III (&lt; 70 %),</li> <li>- zvýšenie spotreby faktora VIII,</li> <li>- zvýšenie trombocytového faktora IV.</li> </ul> </li> <li>- Aj keď od začiatku ochorenia došlo k zmenám v koagulačnom systéme, pri preeklampsii sa väčšina zmien v koagulačnom systéme krvi vyskytuje v dôsledku syndrómu HELLP (trombocytopenia a hepatálna dysfunkcia) a nie v dôsledku DIC.</li> </ul>

**Vysvetlivky:** AT III – antitrombín III, DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia.

### 2.5.7 Dlhodobé dôsledky preeklampsie pre matku a plod

Viaceré klinické štúdie realizované u žien s preeklampiou ukazujú vo svojich výsledkoch **zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárnych chorôb v neskoršom živote ženy**. Tieto poznatky potvrdzujú aj tri individuálne štúdie vykonané v Nórsku, Kalifornii a na Taiwane v rokoch 2009 – 2011, ktoré naznačili, že ženy s preeklampiou majú 12-násobné zvýšenie rizika vzniku kardiovaskulárnych chorôb. Okrem toho preeklampsia je spojená aj so **zvýšeným rizikom vzniku obličkových ochorení, metabolických porúch a predčasného úmrtia v neskoršom živote**. Pri porovnaní včasnej a neskej preeklampsie z hľadiska vyššieho rizika poškodenia orgánových systémov je rizikovejšia včasná preeklampsia. Je však otázne, či je preeklampsia príčinou alebo symptómom dlhodobého vaskulárneho ochorenia.

Preeklampsia počas tehotenstva bola spojená s **2- až 3-násobne vyšším rizikom perinatálnych problémov vrátane perinatálnej smrti plodu, predčasného pôrodu, nízkej pôrodnej hmotnosti a nízkeho Apgarovej skóre** u žien s preeklampiou v porovnaní so ženami bez preeklampsie.

Neonatálna morbidita asociovaná s preeklampiou sa líši medzi preeklampiou so skorým nástupom alebo „placentárnou“ preeklampiou (vyskytujúcou sa pred 34. g.t.) a preeklampiou s neskorým nástupom, alebo „materskou“ (nastáva po 34. g.t.). Preeklampsia so skorým nástupom je spojená so značným rizikom obmedzenia vnútromaternicového rastu, zatiaľ čo ochorenie s neskorým nástupom je často spojené s obezitou matiek a novorodencami veľkými vzhľadom na gestačný vek (2 – 4).

### 2.5.8 Možnosti skríningu a prevencie preeklampsie

Stanovenie špecifického rizika rozvoja preeklampsie, včasná predikcia a adekvátny terapeutický zásah môžu významne priaznivo ovplyvniť výsledok tehotenstva. **Včasná identifikácia vysokorizikových tehotných** z hľadiska rozvoja preeklampsie je dôležitá vzhľadom na to, že umožňuje skoré zaradenie tehotných do skupiny s intenzívnym sledovaním klinických symptómov preeklampsie a **s cieľným preventívnym podávaním kyseliny acetylsalicylovej**. Tieto zásahy spolu s intenzívnym sledovaním stavu plodu z hľadiska asociovej preeklampsie s FGR a plánovaním skorého pôrodu majú za následok zníženie rizika nepriaznivého výsledku tehotnosti. Pre skorú identifikáciu rizikových tehotných je dôležité zavedenie plošného skríningu a vytypovanie rizikových tehotných (1).

#### 2.5.8.1 Skrínig v I. trimestri (11. – 13. gestačný týždeň)

V rámci I. trimestrálneho skríningu možno s vysokou presnosťou vypočítať okrem individuálneho rizika chromozómových abnormalít aj individuálne riziko rozvoja preeklampsie, a to pomocou kombinovaného skríningu.

Pre výpočet rizika existuje algoritmus, ktorý pracuje s niekoľkými údajmi:

- charakteristiky tehotnej (anamnéza, BMI, etnický pôvod),
- biofyzikálne faktory (PI – pulzatilný index aa. uterinae a stredný arteriálny tlak),
- biochemické parametre (PAPP-A, PIGF).

Algoritmus kombinuje tieto dáta s populačným rizikom a pravdepodobnostnými koeficientmi. Výsledkom je na mieru vypočítané riziko rozvoja včasnej preeklampsie so senzitivitou nad 90 % a s falošnou pozitivitou do 10 %. V prípade strednej a neskorkej preeklampsie tento algoritmus ukazuje významne menšiu senzitivitu.

Význam jednotlivých biochemických, dopplerosonografických a biofyzikálnych markerov ako jediného skrínigového testu je nízky a tento postup sa neodporúča z dôvodu vysokej falošnej positivity (EBM 2) (1).

#### 2.5.8.2 Skrínig v II. trimestri (20. – 22. gestačný týždeň)

Za metódu prvej voľby pre skrínig preeklampsie v II. trimestri sa považuje meranie PI aa. uterinae, a to buď ako samostatného markera alebo v kombinácii s postsystolickými zárezmi (notching) na dopplerosonografických krivkách s citlivosťou okolo 93 %. Samotná prítomnosť týchto zárezov je síce spoľahlivým markerom preeklampsie, ale vzhľadom na veľkú mieru subjektivity tohto hodnotenia je spojená s veľkou mierou chybovosti. Biochemické markery

materského séra sa môžu použiť v rámci skríningu preeklampsie v II. trimestri pre predikciu klinického priebehu. V tomto smere sa zdá ako perspektívny už spomínaný pomer sérových hladín sFlt-1 a PlGF. Dôležitou poznámkou je, že špecificita angiogénnych faktorov na rozlíšenie preeklampsie od FGR je malá. Ďalšími biochemickými markermi, ktoré sa dajú použiť pri skríningu preeklampsie v II. trimestri, sú inhibín A, aktivín A, PAPP-A a free- $\beta$ -hCG. Kombináciou rôznych markerov sa dá aj v tomto gestačnom veku vypočítať upravené riziko, a tým zvýšiť citlivosť skríningu (EBM 2) (1).

#### 2.5.8.3 Skrínung v III. trimestri (30. – 33. gestačný týždeň)

Účinnosť kombinovaného skríningu preeklampsie v III. trimestri je signifikantne nižšia. Napriek tomu existujú niektoré markery, ktoré vykazujú rozdiely u žien, u ktorých sa neskôr vyvinula stredná alebo neskorá preeklampsia. Ide o zvýšené hodnoty PI v umbilikálnych artériách a stredných arteriálnych tlakov, zároveň so zníženými hladinami PlGF u tehotných v porovnaní s tehotnými bez rozvoja preeklampsie. Vzhľadom na to, že aj v II. trimestri sa zvyšuje senzitivita skrínungu po pridávaní biochemických markerov k ultrazvukovému vyšetreniu, javí sa ako zaujímavá možnosť týmto spôsobom zvýšiť senzitivitu skrínungu preeklampsie aj v III. trimestri (1).

#### 2.5.8.4 Kyselina acetylsalicylová v úlohe prevencie preeklampsie

Už v roku 1979 štúdie ukázali, že tehotné, ktoré užívali kyselinu acetylsalicylovú (ASA) pravidelne počas tehotenstva, mali menšiu pravdepodobnosť preeklampsie ako tehotné, ktoré ASA neužívali. Počas nasledujúcich desaťročí viac ako 30 štúdií skúmalo benefit nízkych dávok ASA (v dávke 50 až 150 mg denne) v prevencii preeklampsie; metaanalýza týchto štúdií preukázala, že takáto terapia mala za následok o 10 % nižší výskyt preeklampsie (EBM Ia) (24, 25).

Terapia ASA začatá pred 16. g.t., viedla k o polovicu nižšiemu výskytu preeklampsie, intrauterinnej rastovej reštrikcie plodu a perinatálnemu úmrtiu, kým terapia s ASA začatá po 16. g.t nemala významný prínos. Okrem toho priaznivý účinok ASA podaného pred 16. g.t. bol závislý od dávky, väčšia redukcia a nižšia incidencia preeklampsie boli pri dennej dávke ASA 100 mg alebo viac. Neskôr sa odporúčalo profylaktické použitie nízkych dávok ASA (60 až 80 mg za deň) u žien považovaných za vysokorizikové pre rozvoj preeklampsie. Donedávna sa teda diskutovalo o dávke ASA, pretože nižšie dávky ako 150 mg môžu byť nedostatočné; ani nebolo podložené evidenciou, do ktorého týždňa tehotenstva je užitočné profylaxiu robiť. Podávanie malých dávok ASA v I. trimestri nezvyšuje riziko vrodených vývojových chýb plodu. Asi u 10 % tehotných užívajúcich nízke dávky ASA sa môžu vyvinúť nežiaduce gastrointestinálne príznaky. Užívanie nízkych dávok nezvyšuje výskyt krvácania u matky alebo placentárnej abrupcie. Nebola zistená ani súvislosť medzi užívaním nízkych dávok ASA a intrauterinným uzáverom ductus arteriosus, výskytom intrakraniálnej hemorágie či krvácania u novorodencov. Väčšinu nezodpovedaných otázok spojených s profylaktickým užívaním nízkych dávok ASA u tehotných s vysokým rizikom preeklampsie objasnila nedávno publikovaná štúdia ASPRE (EBM Ia) (26).

***Tehotným s rizikom preeklampsie sa odporúča podanie ASA v dávke 150 mg p.o., liečba má byť nasadená najneskôr do 16. g.t. a ukončuje sa v 34. – 36. g.t. (EBM Ia).***


### **3. časť: HELLP syndróm**

HELLP syndróm je zriedkavou avšak veľmi závažnou materskou morbiditou spojenou s výrazne horšími materskými aj novorodeneckými výsledkami. Incidencia HELLP syndrómu je najčastejšie odhadovaná na 0,5 – 0,9 % tehotností. V populácii žien s preeklampsiou je incidencia výrazne vyššia, podľa rozličných štúdií 4 – 12 %. Približne 90 % všetkých prípadov sa rozvíja pred pôrodom, najčastejšie medzi 27. – 37. g.t., asi 10 % je opisovaných ešte pred ukončeným 27. g.t., 20 % po 37. g.t. Asi 10 % sa rozvinie vo včasnom popôrodnom období, najčastejšie do 24 – 48 hodín po pôrode. K **rizikovým faktorom HELLP syndrómu** radíme vyšší vek rodičky a kaukazskú rasu. Častejší výskyt býva uvádzaný u žien s predispozíciou na vaskulárnu insuficienciu, napr. pri diabete, chronickej hypertenzii či pri lupus erythematosus. Skúmaný je aj vzťah medzi HELLP syndrómom a rôznymi trombofilnými stavmi (13, 14, 28).

#### **3.1 Diagnostické kritériá HELLP syndrómu**

Podozrenie na HELLP syndróm je dané klinickými prejavmi (Tabuľka č. 11) a následne je definitívna diagnóza HELLP syndrómu stanovená na základe laboratórnych parametrov (Tabuľky č. 13 a 14).

**Tabuľka č. 13**

 <b>Klinické prejavy HELLP syndrómu</b> (spracované podľa 4, 13, 14, 28)	
<b>Klinické prejavy HELLP syndrómu</b>	
Bolesť pod pravým rebrovým oblúkom alebo v oblasti epigastria	„Flu-like“ syndrómy (niekoľko dní pred plným rozvinutím sa HELLP syndrómu)
Bolesť hlavy	Hypertenzia
Poruchy zraku	Opuchy
Nauzea, vracanie	Nadmerný prírastok na hmotnosti
<b>Pri progresii ochorenia</b>	
Vznik konzumpčnej koagulopatie (DIC) – krvácavé prejavy (epistaxa, hematúria, hemateméza)	Zriedka ikterus

**Vysvetlivky:** DIC – diseminované intravaskulárna koagulácia


Priebeh ochorenia je typicky opisovaný ako **pomaly sa rozvíjajúci proces, nasledovaný prudkou akceleráciou a alteráciou stavu**. Zriedkavo sa HELLP syndróm môže **prejaviť až svojimi neskorými komplikáciami**, ako je abrupcia placenty, akútna renálna insuficiencia, edém mozgu alebo intracerebrálna hemorágia, pľúcny edém, intraparenchýmové krvácanie či subkapsulárny hematóm pečene, eventuálne až ruptúra pečene s následným krvácaním ohrozujúcim život.

Zaujímavé je, že príznaky sa typicky objavujú alebo zhoršujú počas noci a k zlepšeniu dochádza počas dňa.



Názov HELLP syndróm je akronymom z anglických výrazov pre typickú triádu laboratórných známk typických pre tento syndróm – „H“ pre hemolýzu, „EL“ (elevated liver enzymes) pre eleváciu hepatálnych enzýmov a „LP“ (low platelets) pre trombocytopeniu (Tabuľka č. 14) (13, 14).

Tabuľka č. 14


 <b>Laboratórne parametre dokazujúce diagnózu HELLP syndrómu</b> <b>(spracované podľa 13, 14)</b>	
<b>Hemolýza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vzniká na podklade mikroangiopatickej hemolytickej anémie,</li> <li>- mechanické poškodenie erytrocytov, ich fragmentáciu, ku ktorej dochádza pri ich prechode poškodeným krvným riečiskom pomerne vysokou rýchlosťou,</li> <li>- <b><i>pokles hladiny haptoglobínu</i></b> často až k nedetegovateľným hodnotám,</li> <li>- <b><i>zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubínu,</i></b></li> <li>- <b><i>zvýšená hladina LDH,</i></b></li> <li>- <b><i>zvýšené percentuálne zastúpenie retikulocytov</i></b> v periférnej krvi.</li> </ul> <p>Viacere štúdie naznačujú, že za <b><i>najsenzitívnejší marker</i></b> prebiehajúcej hemolýzy pri HELLP syndróme sa považuje <b><i>hladina haptoglobínu</i></b>.            Za dôležitý ukazovateľ rozpadu erytrocytov sa považuje aj <b><i>zvýšená hladina LDH</i></b>.</p>
<b>Elevácia hepatálnych parametrov</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vzniká na podklade ich uvoľnenia z nekrotických buniek hepatocytov. K ich nekróze dochádza pre zvýšený intrahepatálny tlak, ten je spôsobený ukladaním fibrínových depozitov v pečenných sínusoidách, čo vedie k ischémii a k vzniku periportálnych nekróz,</li> <li>- elevácia <b><i>AST a ALT,</i></b></li> <li>- sérové koncentrácie hepatálnych enzýmov <b><i>nemusia odrážať závažnosť postihnutia pečene pri HELLP syndróme.</i></b></li> </ul>
<b>Pokles trombocytov</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- je spôsobená ich zvýšenou konzumpciou. Aktivácia trombocytov spolu s uvoľnením tromboxánu A a sérotonínu vedú k agregácii a aglutinácii trombocytov a následnému poklesu ich počtu v periférnej krvi,</li> <li>- významnou známkou progresie ochorenia je <b><i>rýchlosť poklesu ich počtu,</i></b></li> <li>- v rámci monitorovania rizikovej pacientky je vhodné sledovať počet trombocytov každých 8 až 12 hodín,</li> <li>- postupné zvyšovanie počtu trombocytov sa očakáva priemerne o 23 – 29 hodín po pôrode v závislosti od vychádzajúcich hodnôt, úplná normalizácia trvá priemerne 6 – 11 dní.</li> </ul>

**Vysvetlivky:** ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, LDH – laktátdehydrogenáza

### 3.2 Klasifikácia HELLP syndrómu

V súčasnosti nie je zhoda v klasifikácii HELLP syndrómu, čo zhoršuje aj možnosti porovnávania medzi jednotlivými štúdiami. Medzi najznámejšie klasifikačné systémy patrí tenneská a mississippská klasifikácia (Tabuľka č. 15).

Tabuľka č. 15

 <b>Klasifikácia HELLP syndrómu (spracované podľa 5, 13, 14, 28)</b>		
<b>Tenneská klasifikácia</b>	<b>Trieda</b>	<b>Mississippská klasifikácia</b>
<b>Kompletný</b> všetky 3 príznaky  Trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ AST, ALT $> 1,17 \mu\text{kat/l}$ LDH $> 10 \mu\text{kat/l}$	1	Trombocyty $\leq 50 \times 10^9/l$
		AST, ev. ALT $\geq 1,17 \mu\text{kat/l}$ (70 U/l)
		LDH $\geq 10 \mu\text{kat/l}$ (600 U/l)
	2	Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$
		AST, ev. ALT $\geq 1,17 \mu\text{kat/l}$ (70 U/l)
		LDH $\geq 10 \mu\text{kat/l}$ (600 U/l)
	3	Trombocyty $\leq 150 \times 10^9/l$
		AST, ev. ALT $\geq 0,69 \mu\text{kat/l}$ (40 U/l)
		LDH $\geq 10 \mu\text{kat/l}$ (600 U/l)
<b>Parciálny/Inkompletný</b> 1 príznak + preeklampsia/eklampisia  alebo  2 až 3 laboratórne znaky  !! Inkompletný HELLP syndróm môže progredovať do kompletného HELLP syndrómu.	ELLP syndróm – chýba dôkaz hemolýzy. EL syndróm – závažná preeklampsia s miernou eleváciou hepatálnych enzýmov. HEL syndróm – hemolýza s poruchou pečene bez trombocytopenie. LP syndróm – závažná preeklampsia s trombocytopeniou.	

**Vysvetlivky:** ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, LDH – laktátdehydrogenáza

Klinické známky, symptómy a často aj laboratórne nálezy u žien s HELLP syndrómom sa prekrývajú s mnohými inými ochoreniami. Keďže niektoré pacientky môžu mať gastrointestinálne, respiračné či hematologické príznaky spolu s eleváciou hepatálnych enzýmov alebo trombocytopeniou pri absencii hypertenzie alebo proteinúrie, prvotná diagnóza môže byť nesprávna a stav môže byť vyhodnotený napríklad ako intrahepatálna cholestáza tehotných, respiračná infekcia, gastroenteritída, vredová choroba gastroduodéna, hepatitída, pankreatitída či cholecystitída, apendicitída, pyelonefritída alebo renálna kolika (*EBM Ia*) (13).

### 3.3 Terapia HELLP syndrómu

V terapii HELLP syndrómu rozoznávame kauzálnu terapiu (ukončenie tehotnosti), podpornú a substitučnú terapiu (antihypertenzná terapia, bilancia tekutín, kortikoidná terapia, úprava trombocytopenie, prevencia a liečba DIC a trombotických komplikácií) (2 – 4, 28).

### 3.3.1 Kauzálna terapia HELLP syndrómu

**Kauzálnou terapiou HELLP syndrómu je okamžité ukončenie tehotnosti.** Tento názor zastáva mnoho odborníkov dodnes, odvolávajúc sa na fakt, že až odstránenie placenty z materského organizmu vedie k prerušeniu bludného kruhu, akým HELLP syndróm je, a tým k jeho vyliečeniu (*konsenzuálne stanovisko*) (2 – 4, 28).

Pri plodoch na hranici ich viability, nie je toto rozhodnutie jednoduché a boli publikované viaceré štúdie, v ktorých sa opisujú rôzne liečebné metódy v snahe o predĺženie tehotnosti.

**Manažment, samozrejme, závisí najmä od závažnosti klinického stavu pacientky.** Bez ohľadu na rozdiely v odporučených postupoch jednotlivých krajín pri manažmente pacientok s HELLP syndrómom sa postupy zhodujú v tom, že pacientka by mala byť čo najskôr po stanovení diagnózy a po stabilizácii jej stavu, najmä korekcii koagulopatie **odoslaná do perinatologického centra.** Nasledujúcim krokom je zhodnotenie fetálneho statusu a stupňa nezrelosti. Posledný a kritický krok je rozhodnutie o nutnosti neodkladného ukončenia tehotnosti (2 – 4).

Tehotnosť ukončujeme (*konsenzuálne stanovisko*, 28):


- v čo najkratšom čase od stanovania diagnózy HELLP syndrómu,
- po základnej stabilizácii pacientky (úprava počtu trombocytov, koagulácie),
- po zaistení krvných náhrad,
- vždy pri tehotenstve  $\geq 34 + 0$  g.t., pri orgánovom zlyhaní a DIC,
- pri tehotenstve  $< 34 + 0$  g.t. a dobrom klinickom stave možno podať kortikoidy ku maturácii pľúc plodu a počkať (len na vyššom pracovisku – typ pericentra, resp. špecializovaná neonatologická starostlivosť podľa gestačného týždňa),
- spôsob vedenia pôrodu závisí na klinickom stave matky, plodu a náleze na pôrodných cestách,
- pri cisárskom reze volíme šetrný operačný postup, drenáž dutiny brušnej a subfasciálneho priestoru, zväžiť liečbu alebo preventívnu aplikáciu lokálnych hemostatických prípravkov (*konsenzuálne stanovisko*, 28).

### 3.3.2 Podporná a substitučná terapia HELLP syndrómu

Liečba je postavená na medziodborovej spolupráci (pôrodník, hematológ, anestéziológ – intenzivista), podaní MgSO<sub>4</sub>, antihypertenzívnej liečbe, dôkladnej bilancii tekutiny, úprave hemokoagulačných parametrov a kortikoidnej terapie, eventuálne plazmaferézy (Tabuľka č. 16).

Dôležitý je intenzívny monitoring (TK, pulz, SpO<sub>2</sub>, bilancia tekutín, laboratórne vyšetrenia, kontrola krvácania – z dutiny uteru, petéchie, zo slizníc, odpad z drénov) na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo na oddelení/klinike anestéziológie a intenzívnej medicíny (OAIM/KAIM) podľa dostupnosti a podmienok danej nemocnice. Neoddeliteľnou súčasťou je podanie uterotoník ako prevencia krvných strát po pôrode (28).

Tabuľka č. 16

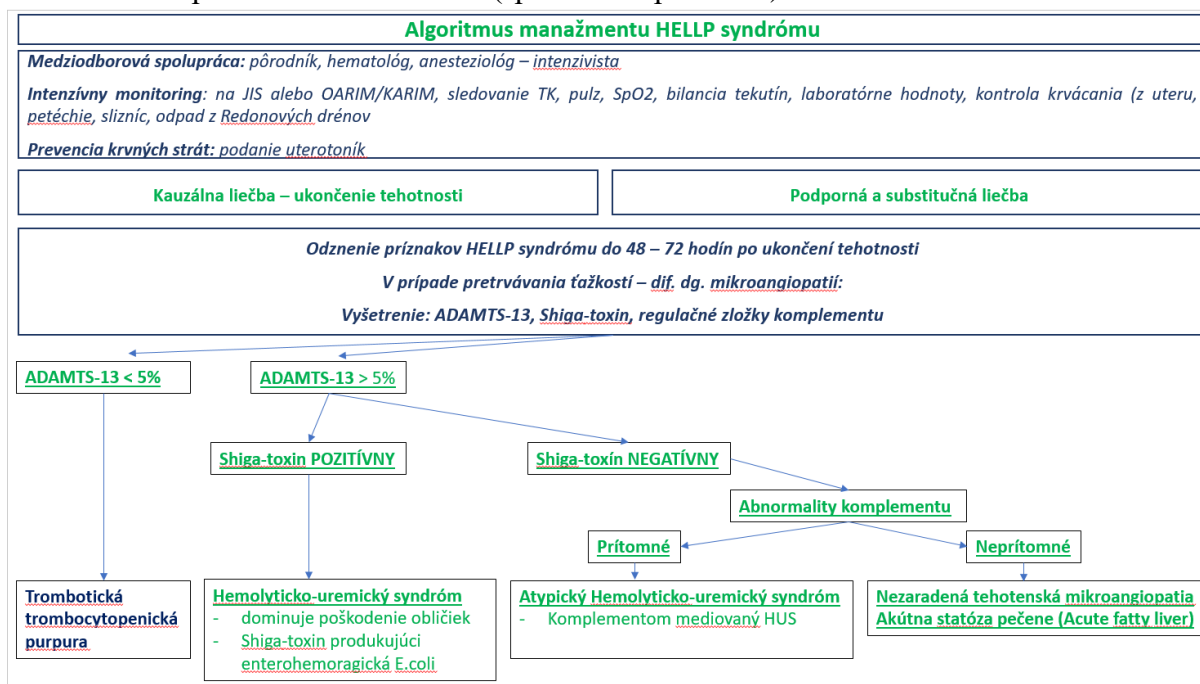
 <b>Podporná a substitučná liečba HELLP syndrómu</b> <b>(spracované podľa 28)</b>		
Liečba	Cieľ podania	Poznámka
Síran horečnatý	↓ kŕčovitej pohotovosti organizmu rizika vzniku eklamptického záchvatu rizika intracerebrálneho krvácania	Úvodná dávka: 4 g i.v. 10 – 15 min. Udržiavacia dávka: 1 g/hod i.v. Do 24 hodín po ukončení tehotnosti/po poslednom eklamptickom záchvate/do jasného zlepšenia stavu.
Antihypertenzná liečba (podľa obrázku č. 1)	Prevenícia: intrakraniálneho krvácania abrupcie placenty Hodnoty TK: 140 – 155/90 – 100 mmHg !!! pokles DTK < 85 mmHg v prípade plodu in utero.	Intravenózna liečba pri: STK > 160 mmHg DTK > 110 mmHg Vždy podať MgSO <sub>4</sub> Pri nezávažnej hypertenzii voliť medzi i.v. a p.o. podaním. !!! v prípade p.o. terapie pozor na rýchly priebeh HELLP syndrómu.
Bilancia tekutín	Prevenícia a liečba pľúcneho edému a potencujúci antihypertenzívny efekt	Preferujú sa kryštaloidy, príjem 80 – 125 ml/hod. Monitoring bilancie tekutín. Snaha dosiahnuť negatívnu alebo vyrovnanú bilanciu. Diuretiká – pri retencii tekutín. !!! pred pôrodom len pri edéme pľúc alebo mozgu.
Úprava trombocytopénie	Nutný min. počet Tro: Pre pôrodom: 50 x 10 <sup>9</sup> /l (niektorí 70 x 10 <sup>9</sup> /l) Akákoľvek forma anestezie: 70 x 10 <sup>9</sup> /l (niektorí 100 x 10 <sup>9</sup> /l)	Podanie Trombocytárneho koncentrátu : Pred op. zákrokom pri hodnote Tro < 50 x 10 <sup>9</sup> /l Po pôrode Pri hodnote Tro 20 – 30 x 10 <sup>9</sup> /l !!! relatívna kontraindikácia pri TTP
Kortikoidná terapia	Prevenícia vzniku novej materskej morbidity a materskej mortality. Minimalizácia perinatálnej morbidity a mortality. Vhodné podmienky na ukončenie tehotnosti v adekvátne vybavenom nemocničnom zariadení.	Podanie: Dexametazón Pred pôrodom: 10 mg i.v. á 12 hod. Po pôrode: 10 + 10 + 5 + 5 mg i.v. V čase 0, 12, 24, 36 hodín Vždy podať ak: Tro < 100 x 10 <sup>9</sup> /l Zvážiť podanie ak: HELLP syndróm III. triedy a je prítomná eklampsia /silná epigastrická bolesť/fulminantný priebeh/ závažná hypertenzia.
Prevenícia a liečba DIC	Správne stanovenie diagnózy DIC: anamnéza a klinický stav predĺžený PT, APTT nízka hladina Fbg pozitivita DD, FDP, solubilný fibrín	V spolupráci s hematológom: 1) kauzálna liečba – riešenie pôrodnickej komplikácie. 2) podporné postupy: <u>udržania vitálnych funkcií</u> (ventilačná podpora, vazopresory, hydratácia, TU ery, ČZP, úprava vnútorného prostredia) <u>potlačenie aktivácie koagulácie</u> ! kontroverzné Jasná indikácia: nález fibrínových depozitov Kontraindikácia: excesívne krvácanie

		<p>a trombocytopenia (&lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l)</p> <p>Nefrakcionovaný heparín (10 – 20000 j/24 hod. t. j. 5000 j s.c. á 8 –12 hod.)</p> <p>Nízkomolekulárny heparín (100 j/kg/24 hod. s.c. alebo i.v.)</p> <p><u>substitučná terapia</u> podľa laboratórných nálezov a klinického stavu pri krvácaní, pri potrebe invazívneho výkonu alebo pri vysokom riziku krvácajúcich komplikácií dopĺňanie Tro, Ery, ČZP, Fbg</p>
--	--	--

**Vysvetlivky:** TU ery – transfúzna jednotka erytrocytov, Ery – erytrocyty, Tro - trombocyty, Fbg - fibrinogén, DD – D-dimér, FDP – fibrín degradačné produkty, PT – protrombínový čas, APTT – aktivovaný parciálny trombotický čas, ČZP – čerstvá zmrazená plazma, TK – tlak krvi, DTK – diastolický krvný tlak, STK – systolický krvný tlak, j – jednotky, hod. – hodina, s.c. – subkútánne, i.v. - intravenózne

V prípade neodoznena príznakov HELLP syndrómu 48 – 72 hodín od ukončenia tehotnosti je nutná ďalšia diferenciálna diagnostika v rámci iných tehotenských mikroangiopatií (Obrázok č. 4) (28, 29).

**Obrázok č. 4** Diferenciálna diagnostika HELLP syndrómu v prípade neustúpenia príznakov 48 – 72 hodín po ukončení tehotnosti (spracované podľa 29)



**Vysvetlivky:** TK – tlak krvi, JIS – jednotka intenzívnej starostlivosti, OARIM/KARIM – oddelenie/klinika anesteziológie, resuscitácie a intenzívnej medicíny, dif. dg – diferenciálna diagnostika

### 3.4 Komplikácie HELLP syndrómu

Aktivácia cievneho endotelu a trombocytov spolu s hemolýzou a poškodením pečene sú **predisponujúcimi faktormi vzniku DIC.**

Pri DIC sa aktivuje **intravaskulárne zrážanie krvi**, ktoré z rôznych príčin stratilo lokalizovaný charakter. Dochádza k intravaskulárnej generácii trombínu a tvorbe fibrínových trombov. Následne dochádza k ischémii postihnutých orgánov, ich dysfunkcii, ku konzumpcii koagulačných faktorov a trombocytov. **Výsledkom často býva masívne, ťažko zvládnuteľné krvácanie komplikujúce operačný a pooperačný priebeh**, tvorba subfasciálnych či intraabdominálnych hematómov s nutnosťou opakovaných operačných intervencií. V liečbe DIC je najdôležitejšie vyriešiť vyvolávajúcu príčinu vzniku DIC, v prípade HELLP syndrómu je to rýchle ukončenie tehotnosti.

Medzi iné závažné komplikácie patrí **kardiogénny/nekardiogénny pľúcny edém, kardiopulmonálne zlyhanie, ALI/ARDS, pľúcna embólia, nutnosť invazívneho monitorovania hemodynamických parametrov, nutnosť intubácie/mechanickej ventilácie/CPAP, ischémia myokardu** (13, 14).

Napriek pokrokom modernej medicíny a najmä pokrokom v perinatálnej starostlivosti o predčasne narodené deti perinatálnu mortalitu sa ani po viac ako 30 rokoch nepodarilo zredukovať na hodnoty blízke nule. Číselné údaje o súčasnej neonatálnej mortalite tehotenstiev komplikovaných HELLP syndrómom sú udávané v širokom rozmedzí od 7,4 % do 44 %. Závažná neonatálna morbidita a mortalita sú zapríčinené prematuritou týchto novorodencov a nie samotným HELLP syndrómom ani stupňom jeho závažnosti. Hlavnými príčinami novorodeneckého úmrtia sú komplikácie vyplývajúce z prematurity (IRDS, intracerebrálne krvácanie, nekrotizujúca enterokolitída, perzistujúci ductus arteriosus), placentárnej insuficiencie s/bez FGR a abrupcií placenty.

Ruptúra pečene pacientky s HELLP syndrómom je síce extrémne zriedkavá komplikácia, ale pre plod i tehotnú potenciálne fatálna (13, 14).

### 3.5 Morbidita a mortalita

Za hodnoty, ktoré poukazujú na závažný priebeh a **vysoké riziko závažnej materskej morbidity**, sú považované koncentrácie **LDH nad 1 400 U/l** (asi 24  $\mu$ kat/l), **AST nad 150 U/l** (2,5  $\mu$ kat/l), **ALT nad 100 U/l** (1,67  $\mu$ kat/l), **kyselina močová nad 460  $\mu$ mol/l** (7,8 mg/100 ml). Zaujímavé však je, že za lepšie prediktory závažnosti stavu a horších perinatálnych výsledkov nie sú považované laboratórne hodnoty, ale, naopak, klinické symptómy ako bolesť hlavy, poruchy zraku, epigastrická bolesť či nauzea a vracanie.

Medzi **dve najčastejšie sa vyskytujúce materské komplikácie patria koagulačné poruchy a kardiopulmonálne komplikácie**, ktoré dokopy tvoria viac ako 80 % všetkých závažných prípadov (13, 14).

### 3.6 Prognóza HELLP syndrómu

Riziká vyplývajúce z diagnózy HELLP syndrómu nie sú iba bezprostrednou hrozbou počas aktuálnej gravidity komplikovanej týmto ochorením. U žien s anamnézou HELLP syndrómu je asi 20 % riziko (16 – 52 %), že sa u nich vyskytne jedna z foriem gestačnej hypertenznej choroby v priebehu nasledujúceho tehotenstva. Riziko rekurencie samotného HELLP syndrómu v nasledujúcich tehotnostiach varíruje medzi 2 až 19 %. Zatiaľ čo v predikcii rozvoja

preeklampsie boli posledné roky prelomové a aktuálne sa už v mnohých krajinách úspešne používa výpočet pomeru sFlt/PIGF na určenie závažnosti stavu, prognózy a nutnosti aktívneho manažmentu, v oblasti HELLP syndrómu nám takéto markery stále chýbajú. V súčasnosti nepoznáme žiadnu spoľahlivú skriningovú metódu na skoré odhalenie vysokého rizika HELLP syndrómu, neexistuje ani žiadna efektívna prevencia tohto ochorenia (13, 14).

#### **Nadväzujúce štandardné diagnostické a terapeutické postupy:**

- „Komplexný manažment dospelého pacienta s artériovou hypertenziou v ambulantnej starostlivosti“ (už publikovaný),
- „Prenatálna starostlivosť o nízkorizikovú (fyziologickú) tehotnosť“.

#### **Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)**

Z posudkového hľadiska hypertenzné ochorenie v tehotnosti môže podmieňovať dočasnú pracovnú neschopnosť, ak ju pacientke odporučí ošetrojúci lekár. Kontrolu posudzovania spôsobilosti na prácu vykonávajú posudkoví lekári sociálnej poisťovne, v intervale dohodnutom s ošetrojúcim lekárom.

Dočasná práceneschopnosť z dôvodu hypertenzie v tehotenstve sa posudzuje rovnako ako ktorákoľvek iná dočasná práceneschopnosť, teda podľa závažnosti priebehu ochorenia.

Tehotnej pacientke s hypertenzným ochorením vznikne nárok na nemocenské od 11. dňa práceneschopnosti (prvých 10 dní poskytuje zamestnávateľ náhradu príjmu). SZČO a osobe v ochrannej lehote vznikne nárok na nemocenské od prvého dňa pracovnej neschopnosti. Dobrovoľne poistená osoba musí mať splnenú aj podmienku 270 dní nemocenského poistenia v posledných dvoch rokoch pred vznikom dočasnej pracovnej neschopnosti.

V prípade, ak dočasná práceneschopnosť trvá aj po vzniku nároku na materské (čo je cca 34. týždeň tehotenstva, najskôr 32. týždeň tehotenstva, ak žena neporodí skôr) nárok na nemocenské zaniká od začiatku šiesteho týždňa pred očakávaným dňom pôrodu určeným lekárom.

V prípade, ak nárok na materskú nevznikne, nárok na nemocenské môže trvať až do skončenia dočasnej pracovnej neschopnosti, najdlhšie do uplynutia 52. týždňa od vzniku dočasnej pracovnej neschopnosti.

#### **Špeciálny doplnok štandardu**

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje v súlade so Zákonom č. 576/ 2004 Z. z., § 6 informovaný súhlas.

#### **Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu**

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

## Literatúra

1. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F a kol., ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1): p: 7-22.
2. NICE Guideline: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management URL Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE, National Guideline Alliance (UK). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); June 2019
3. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Leitlinienprogramm: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie, Marec 2019, verzia 1.1, s 117
4. Gestational Hypertension and Preeclampsia, ACOG Practice Bulletin, Number 222, Obstetrics & Gynecology: June 2020 - Volume 135 - Issue 6 - p e237-e260
5. Management hypertenzních onemocnění v těhotenství, konsenzuálne stanovisko sekcií ČGPS ČLS JEP, sbírka doporučených postupů č 6/2019
6. Magee LA, Brown MA, Hall DR a kol: The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169
7. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, 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.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, 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.
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension* 2018; 13:291-310.
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75: 1334–1357.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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.
12. Schaap T, Bloemenkamp K, Deneux-Tharaux C, et al. Defining definitions: a Delphi study to develop a core outcome set for conditions of severe maternal morbidity. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2019; 126(3): 394-401.
13. Miranda ML, Valleio-vaz AJ, Cerrillo L a kol.: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Clinical characteristics and maternal-fetal outcome in 172 patients. *Pregnancy Hypertens, Pregnancy Hypertens,* 2011;1(2):164-169 2011
14. Rimaitis K, Grauslyte L, Zavackiene A a kol.: Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *Int J Environ Res Public Health.*, 2019; 16 (1):109
15. ŠDTP 0107R1: Šimková A, Eftimová P, Hatala R, Filipová S, Vachulová A, Beňačka J: Komplexný manažment dospelého pacienta s artériovou hypertenziou v ambulantnej zdravotnej starostlivosti – 1. revízia, 4.12.2020, dostupné na: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-vseobecne-lekarstvo/> (videné 17.4.2022)
16. Hájek Z a kol. Rizikové a patologické těhotenství. 1.vyd., Grada, Praha 2004; 443 s.
17. Janků K, Janků P. Kardiovaskulární choroby v těhotenství. 2. vyd., Sborník práci lékařské fakulty v Brně, Brno 2005; 211-233.
18. Firoz T, Magee LA, MacDonell K a kol.: Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG,* 2014; 121(10): 1210-1218
19. Eaterling T, Mudle S, Bracken H a kol.: Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet,* 2019; 394 (10203):1011-1021.
20. Rvu RJ, Eval S, Easterling TR a kol.: Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation, *J Clin Pharmacol,* 2016; 56(5):581-589.
21. Webster LM, Conti-ramsdén F, Seed PT a kol.: Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc,* 2017; 6(5): e005526.
22. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F a kol.: Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.



23. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ a kol.: Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):367-375
24. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D a kol.: Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241–246
25. Roberge S, Nicolaides K, Emers S a kol.: The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(2) s.110-120
26. Rolnik DL, Wright D, Poon LC a kol.: Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622.
27. Norgard B, Puhó E, Czeizel AE a kol.: Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):922-923.
28. Šimetka O: HELLP syndrom – diagnostika a léčba – doporučený postup, revízia Binder T, Procházka M 2014, schválené výborom ČGPS ČLS a JEP 21.3.2014, vydané v: Česká gynekologie, 2014, supplementum
29. Koucký M, Toman A, Ryšavá R a kol.: Thrombotic microangiopathy and pregnancy, *Ceska Gynekol*, 2020;85(1):18-28.

### **Poznámka:**

*Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch, alebo na základe klinickej konzultácie, alebo klinického konzília.*

*Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.*

### **Účinnosť**

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. novembra 2022.

**Vladimír Lengvarký**  
minister zdravotníctva