

Současný pohled na léčbu hypertenze v těhotenství

M. Koucký

Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Souhrn: Autor článku se zabývá současným pohledem na léčbu hypertenze v těhotenství. V článku je zdůrazněno, že má být léčba hypertenze vedena nejen s ohledem na matku, ale i na možné negativní dopady na zásobení plodu. Nové informace z oblasti patofyziologie hypertenze vznikající v těhotenství ukazují, že je při těchto diagnózách obvyklá vazokonstrikce na úrovni mikrocirkulace placenty. Neadekvátně vedená léčba matky může mít nepříznivý vliv na uteroplacentární průtok s možným rizikem ohrožení plodu. Léky volby hypertenze v těhotenství představují metyldopa, antagonisté kalcia a labetalol.

Klíčová slova: těhotenství – hypertenze – preeklampsie – metyldopa

Current perspective of treating hypertension in pregnancy

Summary: The author deals with the contemporary perspective on treatment hypertension in pregnancy. The article highlighted that hypertension treatment should be conducted not only with regard to the mother, but also to the possible negative impact on supply to the fetus. New information, particularly in the pathophysiology of pregnancy related hypertension show that in these diagnoses is vasoconstriction in placental microcirculation quite common. Inadequate treatment may have adverse effects on uteroplacental flow with potential risks to the fetus. The treatment of choice in pregnancy related hypertension are methyldopa, calcium antagonists and labetalol.

Key words: pregnancy – hypertension – preeclampsia – methyldopa

Úvod

Narůstající objem informací o problematice hypertenze v těhotenství přináší do jejího managementu nový terapeutický přístup. V minulosti byla hypertenze matky často spojována s rizikem vývoje eklampsie a všechna opatření v péči směřovala ke snížení krevního tlaku na straně matky „za každou cenu“. V dnešní době se pohled na tuto oblast mění, naším cílem je sice nadále dobrá kompenzace matky, ale je potřeba více zohlednit eventuální dopad léčby hypertenze na vývoj plodu. Cílem tohoto článku je pokusit se nastínit některé nové trendy v přístupu k hypertenzi v těhotenství.

Pozadí problému – rozdělení hypertenzí

Skupina hypertenzních nemocí probíhajících v těhotenství se nyní dle nejjednoduššího rozdělení dále člení na podskupinu pregestačních hypertenzí a podskupinu hypertenzí vznikajících v těhotenství. První podskupina zahrnuje ženy, které vstupují do těhotenství se svou chronickou hypertenzí, ať už primární (esenciální) či sekundární,

druhá podskupina pak především těhotné, u nichž se vyvíjí hypertenze v průběhu těhotenství. Nejvýznamnější jsou pak pro těhotenství typické diagnózy, tj. gestační hypertenze a preeklampsie/eklampsie. Přitom není výjimkou, že se v druhé podskupině můžeme setkat s nově diagnostikovanou primární či sekundární hypertenzí. Těhotenství představuje pro ženu „zátěžové“ období, kdy se vzhledem ke specifickým fyziologickým změnám organismu může „demaskovat“ řada dosud skrytě probíhajících chorob. Od 2. trimestru dále se zvyšuje objem cirkulující krevní plazmy. Teoreticky předpokládáme, že právě tyto změny – především vyšší objemová zátěž srdce, endotelu makro- i mikrocirkulace – mohou stát za patogenezi nově vznikající esenciální hypertenze. Zvýšení průtoku krve ledvinami, zejména v 2. polovině těhotenství, může zřejmě podobným mechanismem podpořit patogenezi sekundární, renální hypertenze, je-li přítomna chronická, i např. dosud neklinicky zjevná glomerulonefritida či tubulointericiální nefritida. Etiopatogeneticky je však skupina v těhotenství vznikajících hyper-

tenzí odlišná od hypertenzí preexistujících. Nicméně podkladem gestační hypertenze a preeklampsie je, podobně jako u primární hypertenze, generalizovaná vazokonstrikce. Z patofyziologického pohledu provází všechny uvedené diagnózy dysfunkce endotelu. Nejnověji se ukazuje, že v průběhu gestační hypertenze a preeklampsie dochází k poruše rovnováhy mezi hladinami angiogenních (VEGF a PlGF) a antiangiogenních faktorů (sVEGFR a s-Eng). Gestační hypertenze a preeklampsie je provázána zvýšením hladin sVEGFR a s-Eng a/nebo snížením VEGF a PlGF. Velmi důležitou informací, ze které vychází přístup k léčbě, je respektování faktu, že na úrovni placenty vznikají podobné změny, které lze pozorovat na úrovni cévního systému matky – tj. vazokonstrikce. Pokud přistupujeme k léčbě matky, je nutné vždy myslet na to, jakým způsobem se může měnit průtok krve placentou při iatrogeně navozeném poklesu systémového tlaku matky. Při neadekvátně vedeném managementu tak může dojít při významné hypotenzii matky k omezení průtoku krve placentou.

Rozdělení hypertenzí v těhotenství

Převážná většina odborných společností, včetně České gynekologicko-porodnické společnosti, se kloní k rozdělení hypertenzí vycházejícího z amerického doporučení Národního ústavu zdraví – NIH [1].

Preexistující (pregestační) hypertenze – pokračující v těhotenství:

- esenciální (primární),
- sekundární (renální, endokrinní příčiny).

Hypertenze nově vznikající v těhotenství:

- gestační,
- esenciální,
- sekundární,
- preeklampsie a HELLP syndrom.

Komplikace hypertenze v těhotenství

Internisté, zejména kardiologové a nefrologové, se ve své praxi setkávají především s těhotnými, které mají preexistující (pregestační) hypertenze, a ty dále pokračují v těhotenství. Pro tento typ hypertenzí platí, pokud jsou dobře korigovány, relativně nízké riziko dalších komplikací v těhotenství, jak na straně plodu, tak na straně matky. Komplikace hypertenze lze rozdělit na ty, které se týkají matky, plodu, nebo obou. Komplikace na straně matky zahrnují především rozvoj preeklampsie a v případě sekundárních hypertenzí zhoršení základních diagnóz, tj. renálních či jiných chorob. Na straně plodu je hypertenze v těhotenství spojena s rizikem intrauterinní růstové restrikce (IUGR plodu) a intrauterinního úmrtí plodu (intrauterine fetal demise – IUFD) [2].

Přitom je potřeba zdůraznit, že na prvně jmenovaném se paradoxně mohou podílet i iatrogenní vlivy, jak bude uvedeno dále.

**Hypertenze vznikající v těhotenství
Esenciální hypertenze vznikající v těhotenství**

Tato hypertenze je definována jako vysoký krevní tlak nově vznikající před 20. týdnem těhotenství, a to po vylou-

čení jiné příčiny hypertenze a proteinurie. Prognóza a management jsou stejné jako u gestační hypertenze.

Gestační hypertenze

Tato typicky těhotenská diagnóza je definována jako potvrzená hypertenze vznikající po 20. týdnu těhotenství a končící v šestinedělí. Přitom pravidla pro verifikaci hypertenze jsou prakticky stejná jako u „netěhotné“ populace, tj. tlak vyšší nebo roven 140/90 mm Hg, změřený ve 2 ze 3 po sobě jdoucích měřeních. U 25–50 % patientek s gestační hypertenzí se vyvine později preeklampsie. Porodnický management je založen na ambulantním přístupu, při dobré spolupráci je preferován selfmonitoring krevního tlaku pacientkou. Důvod k hospitalizaci představují především nekorigovaná hypertenze, vývoj preeklampsie a známky ohrožení plodu, např. intrauterinní růstová restrikce plodu. Péče o těhotné se příliš neliší od běžné prenatální péče, je však nutná pravidelná kontrola růstu plodu, proteinurie a základních laboratorních parametrů. Další odlišnost představuje aktivní přístup k potermínové graviditě, je preferována indukce porodu krátce po dosažení termínu porodu.

Preeklampsie a eklampsie

Základními diagnostickými kritérii preeklampsie jsou hypertenze a proteinurie více než 0,3 g/24 hod. Z klinických projevů se více než v 50 % případů objevují bolesti hlavy i epigastria, poruchy vidění a vyšší nervosvalová dráždivost. Uvedené příznaky jsou řazeny mezi prodromy eklampsie. V současnosti je chápána preeklampsie jako diagnóza, která vzniká typicky v těhotenství, ale určité procento preexistujících hypertenzí preeklampsii vyvine také – hovoříme o tzv. **superponované preeklampsii**. Dále je – z diferenciálně diagnostického pohledu – velmi obtížné v probíhajícím těhotenství odlišit, zda proteinurie a hypertenze představují preeklampsii, nebo zda se jedná o dosud skrytou renální chorobu s proteinurií (glome-

rulonefritidu, tubulointersticiální nefritidu), u které se vyvíjí sekundární hypertenze. Z formálních důvodů se preeklampsie dělí na lehkou (diastolický TK méně než 110 mm Hg) a těžkou (diastolický TK nad 110 mm Hg). Eklampsie představuje generalizovaný záchvat tonicko-klonických křečí se ztrátou vědomí, většinou nasedající na preeklampsii. Vzácněji se vyskytuje bez ní. Jedná se o situaci, kdy je bezprostředně ohrožen život matky a plodu – v prvním případě edémem mozku, koagulopatií, multiorgánovým selháním apod., v druhém případě intrauterinním úmrtím plodu na podkladě asfyxie plodu. Preeklampsie je vždy důvodem k hospitalizaci a jediným definitivním řešením je plánování porodu. Porod je veden dle daných podmínek, císařský řez se provádí jen z porodnické indikace, tj. při známkách ohrožení matky, plodu, či obou [3].

HELLP syndrom

Zkratka představuje anémii, vzestup transamináz a pokles počtu trombocytů (**H**emolytic anemia **E**levated **L**iver enzymes **L**ow **P**latelet count). Tento syndrom je v odborné literatuře dáván do úzké souvislosti s preeklampsii, patogenetickým podkladem obou diagnóz je pravděpodobně dysfunkce endotelu. Obě diagnózy se mohou vyskytovat i současně. V obou případech je přítomna systémová vazokonstrikce týkající se jak oběhu matky, tak uteroplacentární cirkulace. U preeklampsie je významné, v naprosté většině případů reverzibilní, poškození ledvin („glomerulární endotelióza“). Z klinických projevů se u patientek s HELLP syndromem, podobně jako u preeklampsie, setkáváme především s bolestmi hlavy a v epigastriu. HELLP syndrom s sebou nese významné narušení funkce jater (pro které je typická elevace transamináz), mikroangiopatickou hemolytickou anémii (elevace laktátdehydrogenázy) a trombocytopenii, pravděpodobně na podkladě zvýšené konzumpce trombocytů v mikrocirkulaci. Dále se setkáváme se změnami

v koagulačních parametrech – nejčastější změnou je pouhá elevace D-dimerů, později může být syndrom spojen i s disseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC). Jediným adekvátním řešením HELLP syndromu je plánování porodu [4].

Doporučený postup ČGPS k léčbě hypertenze v těhotenství

Vzhledem k informacím, které jsou k dispozici o patofyziologii hypertenze v těhotenství, je v současné době preferován spíše konzervativní přístup. Při léčbě hypertenze v těhotenství musíme mít na vědomí to, že při ní nejde jen o matku, ale vždy i o plod [5].

Nefarmakologický přístup

Tento přístup je preferován pouze při hraničním tlaku krve (diastolický TK kolem 90 mm Hg), bez případné proteinurie (proteinurie méně než 0,3 g denně). Rozumí se tím omezení fyzické aktivity a především pečlivá dispenzarizace těhotné, v ideálním případě je při dobré spolupráci vhodné domácí monitorování krevního tlaku těhotnou – selfmonitoring.

Farmakologický přístup

V současné době se při všech typech hypertenzí v těhotenství používají identická farmaka.

Medikamentózní přístup je indikován při diastole 95–100 mm Hg.

Cílem léčby hypertenze bez proteinurie je dosáhnout diastoly 80–90 mm Hg, u lehké preeklampsie 90 mm Hg, u těžké preeklampsie 95–100 mm Hg. Pokud se sníží diastolický TK na hodnoty nižší než uváděné, klesá uteroplacentární perfuze a může dojít k následné chronické (intrauterinní růstové restrikce plodu) či akutní hypoxii plodu.

Antihypertenzní terapie chronická – perorální léčba

Tento způsob léčby je volen při diastolickém TK méně než 110 mm Hg.

- centrální α -agonisté: α -metyldopa – maximální dávkovací schéma

2–0–2 tbl. po 250 mg p.o. denně, tedy maximálně 1 g denně rozdělený do dvou dávek;

- blokátory kalciových kanálů: amlodipin 5–10 mg denně ráno, felodipin 2,5–10 mg p.o. ráno, isradipin 2,5 mg p.o. ráno;
- kardioselektivní beta-blokátory bez vnitřní sympatikomimetické aktivity (ISA): metoprolol – maximální dávkovací schéma 1–0–1 tbl. po 100 mg denně.

Beta-blokátory jsou v současném porodnictví doporučeny jen po 34. týdnu těhotenství a jen do kombinace s výše uvedenou léčbou, nikoli v monoterapii. Terapie před uvedeným týdnem je spojena s rizikem intrauterinní růstové restrikce plodu.

Další antihypertenziva nejsou v těhotenství rutinně používána. Z diuretik je výjimečně využíván furosemid, ale ten je indikován pouze při rozvoji plicního edému či edému mozku, navíc spíše postpartálně. Pro teratogenicitu jsou kontraindikovány ACE inhibitory a antagonisté receptorů pro angiotenzin II.

Pokud žena např. s esenciální hypertenzí plánuje početí, je vhodné převést ji na jeden z uváděných preparátů. Je vhodné, pokud to lze, vyhnout se podávání beta-blokátorů.

Antihypertenzní terapie akutní – intravenózní podání

Tento způsob léčby je volen při diastolickém TK více než 110 mm Hg.

- léky blokující α i β receptory: labetalol 100 mg i.v., bolus 20–40 mg během 1 min, pokračovat v kontinuální infuzi 1–2 mg/min i.v., max. dávka 300 mg;
- léky s přímým účinkem na cévy: dihydralazin, tč. lék není SÚKL registrován. U tohoto léku byla navíc zaznamenána vyšší incidence asfyxie plodu a abruptce placenty.

Diskuze

V posledních letech došlo ke změně náhledu na léčbu hypertenze v těhotenství. Jak ukázal narůstající

objem informací o patofyziologii hypertenze v těhotenství, nízký krevní tlak matky dosažený léčbou (hodnoty 60–70 mm Hg) s sebou nese iatrogeně navozené narušení normální uteroplacentární perfuze, a tedy riziko chronické či akutní hypoxie plodu. Pokud se jedná o problematiku hypertenzních chorob vznikajících v těhotenství, přibývají důkazy o tom, že je původ těchto chorob v placentě, i když přesné mechanismy zatím nejsou známy. Vazokonstrikce, která hypertenzi provází, je přítomna i na úrovni mikrocirkulace placenty a ve většině případů je jejím dopadem snížení normálního průtoku krve placentou. Další umělé snížení krevního tlaku léčbou může omezit průtok krve placentou, a navodit tak vlastní riziko ohrožení plodu. Poslední metaanalýza prací, publikovaná v Cochranově databázi v roce 2007, ukázala, že při porovnání léčby a podání placeba u lehké až střední hypertenze (diastolický tlak menší než 110 mm Hg) nejsou zaznamenávány významné rozdíly ve snížení rizika závažných mateřských či fetálních komplikací, tj. eklampsie, růstové restrikce či úmrtí plodu [6]. Při rizicích, která samotná léčba hypertenze může navodit, a na základě výše uvedených publikovaných informací doporučuje řada odborných společností konzervativnější přístup v léčbě hypertenze v těhotenství.

Pracoviště autora uplatňuje v současnosti následující konkrétní postup:

1. Zahájení léčby hypertenze okamžitě, je-li TK 160/110 mm Hg a více – lékem volby je labetalol i.v.
2. Observace bez léčby v délce 24–48 hod, je-li dTK v intervalu 140/90–160/109 mm Hg, není-li přítomna proteinurie (orientačně ++ a/nebo více než 0,3 g/24 hod) a chybí-li příznaky (bolesti hlavy, bolesti v epigastriu apod.). Jsou-li proteinurie a/nebo příznaky přítomny, přistupujeme k nasazení antihypertenzní terapie dle pravidel uvedených výše. Preferovány jsou metyldopa a antagonisté kalcia.

3. Přetrvává-li elevace TK 140/90–160/109 mm Hg více než 48 hod, přistupujeme k léčbě (i přes negativní proteinurii a příznaky) dle pravidel uvedených výše.

Přístup uplatňovaný naším pracovištěm odráží doporučený postup České gynekologicko-porodnické společnosti, je však přece jen více liberální. Vedly nás k němu zkušenosti s hodnocením krevního tlaku těhotných, kdy po přibližně 48 hod hospitalizace (tlak měřený 4krát denně) zjišťujeme u většiny těhotných normální hodnoty krevního tlaku. Po 48 hod získáváme další důležité informace o těhotné (proteinurie/24 hod) a plodu (ultrazvukové hodnocení a případně monitor plodu). Ostatní národní gynekologicko-porodnické společnosti mají podobná doporučení, např. americká gynekologicko-porodnická společnost (American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) [7]. V České republice zatím není k dispozici perorální labetalol, který je např. v USA na některých pracovištích podáván jako lék první volby místo metyldopy. Důvody k preferenci konzervativního přístupu již byly uvedeny. Na základě výše zmíněné metaanalýzy prací zatím není k dispozici žádný důkaz o tom, že bychom léčbou lehké až střední hypertenze (do diastolického TK méně než 110 mm Hg) dosáhli snížení rizika vzniku závažné ma-

teřské či fetální morbidity či mortality. Naopak, je potřeba zdůraznit rizika, která s sebou případná léčba může nést. Neadekvátní kontrola krevního tlaku – sklon k hypotenzi – může naopak vést k ohrožení plodu.

Závěr

V posledních několika letech došlo v péči o těhotné s hypertenzí v těhotenství ke změnám jejího managementu. Nadále platí, že ženy s pregestační hypertenzí by měly vstoupit do těhotenství s optimálně korigovaným krevním tlakem a/nebo současně přítomnou základní chorobou. Lékem volby hypertenze v těhotenství je metyldopa, dávkování by mělo dosáhnout maximální hodnoty 1 g denně, rozdělené do 2 denních dávek. Do kombinace by měly být preferovány antagonisté kalcia. Beta-blokátory nejsou v současné době preferovány, jejich dlouhodobé užívání je spojeno s rizikem intrauterinní růstové restrikce plodu. Přípustné je jejich použití jako léku do kombinace v posledních 6 týdnech těhotenství. V managementu je vhodné uplatňovat spíše konzervativní přístup, zejména chybí-li proteinurie a příznaky naznačující riziko eklampsie. Při léčbě je nutné zohlednit nejen snížení krevního tlaku matky, ale vzít na vědomí i možné dopady na uteroplacentární perfuzi. Cílem léčby hypertenze v těhotenství je dosáhnout diastolického krevního tlaku 80–90 mm Hg, u preeklampsie

pak 90–100 mm Hg. V současné době jsou uvedené informace součástí Doporučených postupů České gynekologicko-porodnické společnosti.

Literatura

1. Gifford R, August P, Cunningham G et al. The National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, Bethesda, National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute 2000.
2. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 261–267.
3. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–167.
4. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 381–389.
5. Měchurová A, Andělová K. Hypertenze v graviditě – doporučený postup. *Česká gynekol* 2010; 75 (Suppl 1): 20–25.
6. Abalos E, Duley L, Steyn DW et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002252.
7. Creasy K, Resnik R, Iams JD et al. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2009.

MUDr. Michal Koucký

www.apolinar.cz

e-mail: michalkoucky@seznam.cz

Doručeno do redakce: 9. 6. 2011

www.klinickaonkologie.cz