

Slovenská Zdravotnícka Univerzita v Bratislave
Lekárska Fakulta

Manažment hypertenzie v gravidite

Diplomová práca

Bratislava, 2017

Alexandra Bodnárová

Slovenská Zdravotnícka Univerzita v Bratislave
Lekárska Fakulta

Manažment hypertenzie v gravidite

Diplomová práca

Študijný program: Všeobecné lekárstvo

Študijný odbor: 7.1.1. Všeobecné lekárstvo

Školiace pracovisko: I. gynekologicko – pôrodnícka klinika LF SZU a UNB

Vedúci záverečnej práce: doc. MUDr. Jaroslav HINŠT, CSc., mim. prof.

Oponent: MUDr. Ľubomír TURKOTA, PhD.

Bratislava, 2017

Alexandra Bodnárová



SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA V Bratislave

Lekárska fakulta

I. gynekologicko – pôrodnícka klinika LF SZU a UNB

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Evidenčné číslo: 10108

Názov záverečnej práce:

Manažment hypertenzie v gravidite

Pokyny pre vypracovanie:

Študijný odbor: 7.1.1. všeobecné lekárstvo
Študijný program: Všeobecné lekárstvo
Typ záverečnej práce: Diplomová práca 1. a 2. st. MUDr.
Akademický rok: 2015/2016

Autor záverečnej práce: Alexandra Bodnárová

Vedúci záverečnej práce: doc. MUDr. Jaroslav HINŠT, CSc., mim. prof.

Konzultant záverečnej práce:

Dátum zadania záverečnej práce: 16.03.2016

Čestné vyhlásenie

Čestne prehlasujem, že záverečnú diplomovú prácu s názvom Manažment hypertenzie v gravidite, som vypracovala samostatne s použitím uvedenej literatúry a zdrojov. Text vytlačenej práce je identický s textom v elektronickej podobe.

V Bratislave, dňa _____

Alexandra Bodnárová

POĎAKOVANIE

Za odborné vedenie, cenné rady a profesionálny prístup sa chcem poďakovať doc. MUDr. Jaroslavovi Hinštovi, CSc., mim. prof., ktorý sa mi venoval počas prípravy mojej diplomovej práce.

Abstrakt

BODNÁROVÁ, Alexandra: Manažment hypertenzie v gravidite (diplomová práca). Slovenská Zdravotnícka Univerzita v Bratislave, Lekárska fakulta, Katedra gynekológie a pôrodnictva. Školiteľ: doc. MUDr. Jaroslav Hinšt, CSc., mim. prof. Bratislava: LF SZU, 2017, 69 s.

Cieľom záverečnej diplomovej práce bolo poskytnúť komplexný prehľad o hypertenzných poruchách v gravidite. Práca sa zaoberá manažmentom hypertenzie v gravidite, ktorý sa delí na farmakologické a nefarmakologické postupy. Táto práca je rozdelená do 12 kapitol, ktoré sa zaoberajú hlavne problematikou vysokého krvného tlaku v tehotenstve. Prvé kapitoly približujú klasifikáciu hypertenzie v gravidite, prehľad rôznych foriem hypertenzie, ktoré môžu komplikovať obdobie gravidity a ich definície. V ďalších kapitolách nájdeme opis fyziológie a patofyziológie hypertenzie v gravidite, hemodynamické zmeny a meranie krvného tlaku v gravidite. Súčasťou kapitol je aj jej výskyt a riziká. Hlavná časť diplomovej práce sa sústreďí na preeklampsiu, ktorá je veľkou hrozbou pre matky v období tehotenstva, jej klasifikácia, výskyt, riziká, etiopatogenéza, diagnostika, komplikácie, prevencia a jej liečba. Okrem preeklampsie ďalšou dôležitou časťou tejto práce je manažment hypertenzie, kde sú prehľadne popísané farmakologické a nefarmakologické metódy ktoré sa využívajú u tehotných s hypertenziou. V záverečných kapitolách sú charakterizované ďalšie formy hypertenzie, ktoré tiež môžu ohrozovať život matky počas jej tehotenstva. Nájdeme v nich chronickú hypertenziu, preeklampsiu superponovanú na chronickú hypertenziu, tranzitórnu hypertenziu a v závere na ich odlíšenie je uvedená diferenciálna diagnostika.

Kľúčové slová:

Hypertenzia, gravidita, preeklampsia, komplikácie, diagnostika, management, terapia

Abstract

BODNÁROVÁ, Alexandra: Management of hypertension in pregnancy (diploma thesis). Slovak Medical University in Bratislava, Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. Consultant: Assoc. Prof. Jaroslav Hinšt, M.D., Ph.D. Bratislava: LF SZU, 2017, 69 s.

The aim of the final thesis was to provide a comprehensive overview of hypertensive disorders in pregnancy. The thesis deals with the management of hypertension in pregnancy, which is divided into pharmacological and non-pharmacological procedures. This work is divided into 12 chapters dealing mainly with the issue of high blood pressure during pregnancy. The first chapters approximate the classification of hypertension in pregnancy, an overview of various forms of hypertension that can complicate pregnancy and their definitions. In the next chapters, we will find a description of physiology and pathophysiology of hypertension in pregnancy, hemodynamic changes and measurement of blood pressure in pregnancy. The chapters also include occurrence and risks of high blood pressure in pregnancy. The main part of the diploma thesis focuses on preeclampsia, which is a major threat to mothers during pregnancy, its classification, occurrence, risks, etiopathogenesis, diagnosis, complications, prevention and treatment. In addition to preeclampsia, another important part of this work is the management of hypertension, where the pharmacological and non-pharmacological methods used in pregnant women with hypertension are described. In the final chapters, other forms of hypertension, which may also endanger mother's life during pregnancy, are characterized. We find chronic hypertension, preeclampsia superimposed on chronic hypertension, transient hypertension, and, in conclusion, differential diagnosis.

Key words:

Hypertension, pregnancy, preeclampsia, complications, diagnostics, management, therapy

Obsah

Úvod	9
1. Hypertenzie v gravidite	10
1.1 Klasifikácia	10
1.2 Definícia	13
1.3 Fyziológia, patofyziológia hypertenzie a hemodynamické zmeny v gravidite	15
1.4 Meranie krvného tlaku v gravidite	23
1.5 Výskyt	24
1.6 Riziká	25
2. Klasifikácia arteriálnej hypertenzie	25
3. Preeklampsia	26
3.1 Charakteristika preeklampsie	26
3.2 Klasifikácia	27
3.3 Epidemiológia	29
3.4 Rizikové faktory pre vznik preeklampsie	30
3.5 Etiopatogenéza	31
3.6 Klinický obraz, priebeh a vývoj preeklampsie	41
3.7 Diagnostika	49
3.8 Komplikácie	52
3.9 Prevencia	54
3.10 Manažment	55
3.11 Liečba	57
3.12 Ukončenie gravidity, indikácie	60
4. Iné formy hypertenzných porúch v gravidite	61
4.1 Chronická hypertenzia	61
4.2 Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu	62
4.3 Tranzitórna hypertenzia	63
5. Diferenciálna diagnostika iných foriem hypertenzie	63
(oproti hypertenzii v gravidite)	
Záver	66
Zoznam použitej literatúry	

Úvod

Gravidita je radostná a naplňujúca udalosť v živote každej ženy. Nanešťastie, tehotenstvo a pôrod môže aj negatívne ovplyvniť život matky a dieťaťa a to predovšetkým v prítomnosti hypertenzných porúch v tehotenstve.

Hypertenzné ochorenie v gravidite tvorí heterogénnu skupinu patologických stavov, ktorých spoločným menovateľom je zvýšený arteriálny krvný tlak. V súčasnosti sa stáva jednou z najčastejších komplikácií v tehotenstve a tiež predstavuje jednu z hlavných príčin materskej a perinatálnej mortality a morbidity celosvetovo (cca 60 000 úmrtí za rok).

Predstavuje problém nielen v rozvojových krajinách, ale aj v rozvinutých krajinách sveta. V súčasnej dobe sa jej celosvetovo venuje veľká pozornosť, keďže predstavuje jednu z najzávažnejších komplikácií v gravidite, ktorá si vyžaduje úplne rozdielny diagnostický a terapeutický prístup v porovnaní s chorými s hypertenziou v negravídnej populácii.

V rámci manažmentu hypertenzie v gravidite je dôležité si uvedomiť skutočnosť, že je potrebné zabezpečiť starostlivosť nie len matke s hypertenziou, ale aj jej nenarodenému dieťaťu. Odlišnosti sú aj v terapii, kde podávané lieky ovplyvňujú zdravie súčasne dvoch pacientov.

Vďaka výberu správnej antihypertenzívnej liečby je možné znížiť výskyt hypertenzných porúch v gravidite. Avšak dodnes neexistuje žiadne ideálne liečivo, ktoré by bolo natoľko bezpečné a účinné, aby bolo odporúčané ako liek prvej voľby na terapiu hypertenzie v tehotenstve.

Žiaľ, napriek realizácii mnohých klinických štúdií a intenzívnych výskumov zostáva hypertenzia v tehotenstve ochorením teórií a hypotéz.

1. Hypertenzie v gravidite

1.1 Klasifikácia

Hypertenzia, ako jeden z častých problémov medicíny, počas tehotenstva komplikuje

5 – 7 % gravidít a zahŕňa široké spektrum nozologických jednotiek rôznej etiológie, priebehu a prognózy.

Tehotné ženy s hypertenziou sú ohrozené vývojom potenciálnych letálnych komplikácií,

s ktorými sú spojené riziká ako abrupcia placenty, disseminovaná intravaskulárna koagulopatia (DIC), poškodenie pečene, cerebrálna hemorágia, a akútne zlyhanie obličiek.

Hlavnou úlohou medicíny v prevencii hypertenzie je uvedomenie si závažnosti tohto ochorenia, včasná diagnóza a zníženie počtu prípadov žien trpiacich týmto ochorením.

Jednotlivé formy hypertenzie počas gravidity sú v súčasnosti rozdeľované podľa mnohých klasifikácií, ale najčastejšie je používaná v literatúre klasifikácia do štyroch kategórií podľa Americkej spoločnosti pôrodníkov a gynekológov – the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG z r. 1972, Londýn), ktorá bola uznaná Americkou Národnou skupinou pre výchovný program vysokého krvného tlaku – the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in pregnancy, 1990 (NHBPEP):

1. *Preeklampsia – eklampsia*
2. *Chronická hypertenzia*
3. *Chronická hypertenzia s nasadajúcou (superponovanou) preeklampiou alebo eklampiou*
4. *Gestačná hypertenzia (Tranzitórna hypertenzia v tehotenstve alebo v praxi tiež používaný termín „Pregnancy induced hypertension“)*

Podľa najnovších štúdií sa zaraďuje k týmto ochoreniam aj HELLP syndróm. (the Haemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelet count syndrom) (Roztočil, A., 2003)

Ako bolo uvedené vyššie, existujú aj ďalšie klasifikačné schémy:

- Klasifikácia podľa organizácie Gestóza (OG, 1969, Švajčiarsko)

- Klasifikácia podľa Medzinárodnej spoločnosti pre štúdium hypertenzie v tehotenstve – the International Society for Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP, 1986)

- Spoločnosť pôrodníkov a gynekológov v Kanade v r. 2008 – the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) klasifikovala hypertenziu v gravidite do dvoch kategórií, Preexistujúca a Gestačná, s možnosťou výskytu preeklampsie

Tabuľka č. 1. Porovnanie klasifikačných schém hypertenzie v gravidite (Dukát, A., Korbeľ, M. a spol., 2002)

ACOG	NHBPEP	ISSHP
Preeklampsia	Preeklampsia	Gestačná hypertenzia a proteinúria
Eklampsia	Eklampsia	Preeklampsia
Chronická hypertenzia	Chronická hypertenzia	Eklampsia
Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu	Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu	Chronická hypertenzia a ochorenie obličiek
	Tranzitórna hypertenzia	Chronická hypertenzia s nasadajúcou preeklampiou

Tabuľka č. 2. Porovnanie kritérií na hodnotenie preeklampsie (Dukát, A., Korbeľ, M. a spol., 2002)

	ACOG	NHBPEP	ISSHP
TKs	≥ 140 pri dvoch meraniach s odstupom 6 hod.	≥ 140 alebo vzostup o ≥ 30 (oproti TKs pred 20. g. t) v kombinácii s proteinúriou a edémami	
TKd	≥ 90 pri dvoch meraniach s odstupom 6 hod.	≥ 90 alebo vzostup ≥ 15 (oproti TKd pred 20. g. t) v kombinácii s proteinúriou a edémami	110 pri ktoromkoľvek meraní alebo ≥ 90 pri dvoch meraniach s odstupom 4 hod.
TKs = systolický krvný tlak v mm Hg, TKd = diastolický krvný tlak v mm Hg, g.t.= gestačný týždeň,			

„Hypertenziu v tehotenstve z praktického hľadiska môžeme rozdeliť na dva typy: chronickú a graviditou indukovanú. Chronickú hypertenziu zaviedli pôrodníci a z internistického pohľadu sa jedná o každú hypertenziu okrem preeklampsie a eklampsie. Vždy je potrebné pred stanovením hypertenzie vylúčiť hypertenziu bieleho pláštá, jej výskyt je medzi 5–60 %.“

(Dukát, A., Korbeľ, M. a spol., 2002)

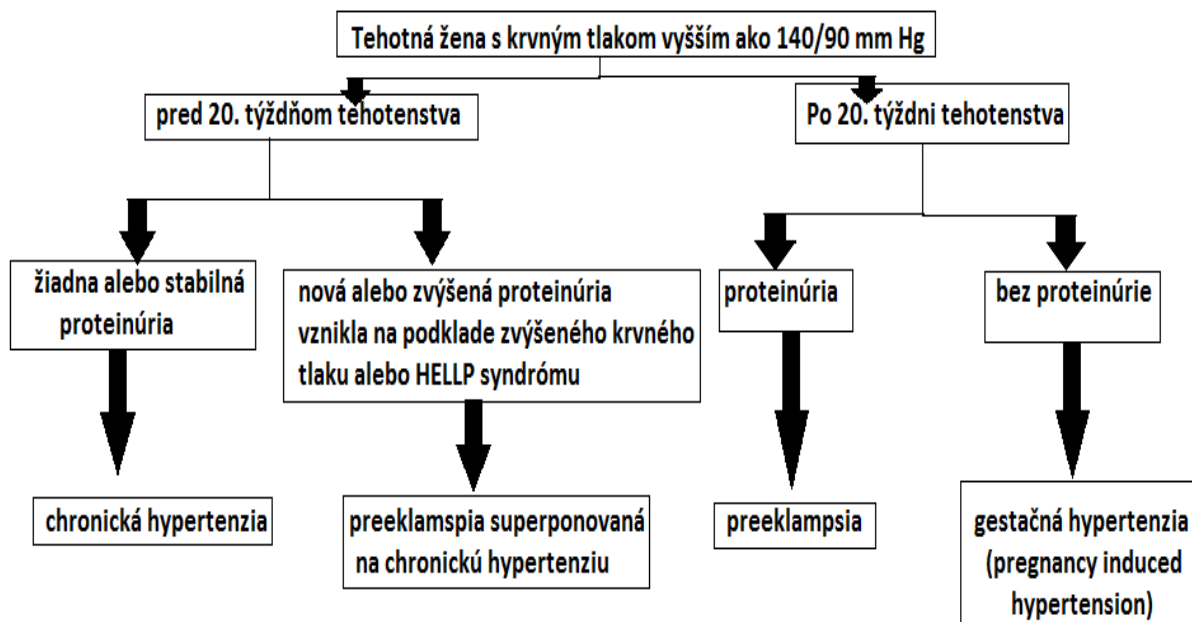
1. **Chronická hypertenzia** – „preexistujúca hypertenzia prítomná už pred tehotenstvom, alebo prvý raz zistená pred 20. týždňom tehotenstva a pretrváva viac ako 42 dní po pôrode.“ (Dukát, A., Korbeľ, M. a spol., 2002)

2. **Tehotenstvom indukovaná hypertenzia:**

- **Preeklampsia** = proteínurická hypertenzia, objavujúca sa po 20. týždni tehotenstva s edémami, alebo bez nich.
- **Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu** = „zhoršenie dovtedy dobre kompenzovanej hypertenzie v II. polovici gravidity v kombinácii s proteínúriou, alebo edémami.
- **Eklampsia** najťažšia a život ohrozujúca komplikácia preeklampsie, alebo preeklampsie nasadajúcej na chronickú hypertenziu, vzniká prenatálne, perinatálne alebo postnatálne.
- **Tranzitórna hypertenzia** = neproteínurická hypertenzia, vyskytujúca sa po II. trimestri tehotenstva, alebo do 24 hodín po pôrode.
- **HELLP syndróm** je ďalšia závažná komplikácia preeklampsie.

(Dukát, A., Korbeľ, M. a spol., 2002)

Tabuľka č. 3. Formy hypertenzie (Wagner, K., 2004)



1.2. Definícia

Definícia hypertenzie v tehotenstve sa podľa kritérií WHO opiera buď o absolútne hodnoty alebo o zvýšenie tlaku krvi v priebehu II. trimestra v porovnaní so základnou hodnotou v I. trimestri alebo pred tehotenstvom. Hypertenziu možno charakterizovať ako ochorenie kvalitatívne alebo ako kvantitatívnu odchýlku od normy, tomu odpovedá základná terminológia podľa WHO:

1. **Normotenzia** 140/90 mm Hg a menej
2. **Hraničná hypertenzia** 140/90 – 160/95 mm Hg
3. **Hypertenzia** 160/95 mm Hg a viac

Tabuľka č. 4. Klasifikácia hypertenzie

(Jonáš, P., 2001)

Tlak krvi (TK)	Systolický (mm Hg)	Diastolický (mmHg)
Optimálny TK	< 120	< 80
Normálny TK	140 a menej	90 a menej
Stupeň I (mierna hypertenzia)	140 – 179	90 – 104
Stupeň II (stredne ťažká hypertenzia)	180 – 199	105 – 114
Stupeň III (ťažká hypertenzia)	200 a viac	115 a viac

Hypertenzia v gravidite je charakterizovaná:

- systolickým krvným tlakom > 140 mm Hg a diastolickým krvným tlakom > 90 mm Hg (systolický tlak krvi je tlak v artériách, ktorý vzniká pri kontrakcii srdca, kedy je krv pumpovaná do artérií, pričom diastolický tlak je tlak, ktorý vzniká v pokojom stave srdca medzi dvoma sťahmi).
- vzostupom systolického krvného tlaku o > 25 mm Hg alebo diastolického krvného tlaku o > 15 mm Hg oproti hodnotám pred počatím alebo v I. trimestri, nameraným aspoň 2x s odstupom 6 hodín. (Widimský, J., 2003)

Podľa WHO a ISSHP platí, ak má pacient tlak krvi nad 140/90 mm Hg po 20. týždni gravidity a proteinúria je viac ako 300 mg/l za 24 hod. ide o preeklampsiu, ak sa vyskytuje len hypertenzia diagnóza smeruje ku gestačnej hypertenzii. (Zareian, B., Cunha, W. et al., 2011)

1.3. Fyziológia, patofyziológia hypertenzie a hemodynamické zmeny v gravidite

Regulácia krvného tlaku je riadená radou kontrolných systémov. Niektoré regulačné mechanizmy sú krátkodobé – (baroreceptory, posturálne reflexy) a dlhodobé (systém renálny – adrenálny). Hodnota krvného tlaku je daná interakciou štyroch základných veličín, a to minútovým objemom (MO), celkovou periférnou rezistenciou (CPR), objemom krvi a kapacitou riečiska.

Vzťah medzi nimi je vyjadrený vzorcom,

$$\text{TK} = \text{MO} \cdot \text{CPR},$$

teda vzťahom medzi minútovým objemom a celkovou periférnou rezistenciou. Z tohto vzorca vyplýva, že vzostup krvného tlaku môže nastať buď zvýšením MO alebo zvýšením CPR, alebo zvýšením oboch veličín.

MO je daný veľkosťou systolického a diastolického objemu a srdcovou frekvenciou. Je závislý na objeme cirkulujúcej krvi a na množstve krvi, ktorá sa vracia k srdcu venóznym systémom. Keďže venóznym systémom je ľahko rozpínavý, má veľkú objemovú kapacitu. Zadržanie väčšieho množstva krvi v tejto venózne nádrži môže mať za následok pokles venózneho návratu, a aj minútového objemu.

CPR je daná súčtom prietokového odporu artérií, arteriol, venúl a vén. Rozhodujúci je odpor arteriol, ktoré predstavujú asi 70% celkového periférneho odporu.

Prietokový odpor závisí na priesvite uvedených ciev, na ich elasticite a na viskozite krvi.

Priesvit arteriol sa môže znižovať morfológicky aj funkčne. Morfológicky podmienené zúženie môže spôsobiť napr. subintimálny a intimálny edém, ateromatózne zúženie alebo vzostup perivaskulárneho tlaku pri edéme interstícia. Funkčne sa uskutočňuje vazokonstrikcia stimuláciou sympatického nervového systému, ktorý inervuje arterioly ale tiež pôsobením vazopresických substancií ako sú angiotenzín II, adrenalín, noradrenalín, dopamín, serotonín a vazopresín.

Stupeň vazokonstrikcie je predovšetkým modifikovaný vazodilatačným pôsobením prostaglandínu E, fyzikálnymi vlastnosťami krvi (osmolalita) a pomerom iónov na oboch stranách membrány hladkých svalov cievnej steny.

Pri konštantnom množstve cirkulujúcej krvi sa udržiava stála perfúzia orgánov a stály perfúzny tlak a to tak, že sa buď prispôsobí minútový objem alebo sa prispôsobí prievit arteriol zásobujúcich daný orgán.

V riadení krvného tlaku sa uplatňuje centrálny, vegetatívny nervový systém a aj obličky a nadobličky, ktorých hlavnou úlohou je zachovanie kardiovaskulárnej homeostázy. Podnety k riadeniu krvného tlaku sú prímané cez baroreceptory v sinus caroticus, arcus aortae, v pravej predsieni srdca, v artérii pulmonalis a juxtaglomerulárnom aparáte.

Z humorálnych faktorov majú dôležitú úlohu katecholamíny, systém renín-angiotenzín-aldosterón, mineralokortikoidy a glukokortikoidy a depresorické substancie obličiek a to kalikreín a prostaglandíny skupiny E. Z ovariálnych steroidov majú hypertenzný vplyv estrogény, zatiaľ čo progesterón má pre svoj natriuretický účinok hypotenzný vplyv. (Vedra, B., 1982)

Účasť humorálnych faktorov na vzniku hypertenzie

- Mineralokortikoidy

Vplyv mineralokortikoidov na krvný tlak je v podstate sprostredkovaný sodíkom. Mineralokortikoidy zvyšujú tubulárnu resorbciu sodíku a sekundárne aj vody, takže celkový objem cirkulujúcej tekutiny a celkový objem tekutiny v interstíciu sa zvyšuje. Mineralokortikoidy ďalej ovplyvňujú pomer iónov na oboch stranách membrány hladkých svalových vlákien cievnej steny a týmto spôsobom zvyšujú presorickú reaktivitu arteriol.

Nakoniec mineralokortikoidy pravdepodobne spôsobujú vznik edému glomerulárnych endotelií a vznik intersticiálneho edému, čím podporujú zúženie prievitu arteriol a zvyšujú periférnu rezistenciu.

- Renín – angiotenzín

Systém renín – angiotenzín – aldosterón (RAA) je súčasť integračného systému, ktorý riadi metabolizmus soli a vody, objem telesných tekutín a tiež má vzťah k riadeniu krvného tlaku.

Renín je proteolytický enzým, vzniká v kôre obličiek, ktorý z angiotenzinogénu odštiepuje reťazec desiatich aminokyselín – deka-peptid označovaný ako angiotenzín I.

Angiotenzinogén (renínový substrát) je polypeptid, ktorý sa nachádza v alfa-2-globulínovej frakcii plazmatických bielkovín.

Účinkom plazmatickej peptidázy (converting enzym) sa od angiotenzínu I odštiepia ďalšie dve aminokyseliny, čím vzniká vysoko účinný proteohormón – angiotenzín II s krátkou dobou účinnosti (rýchlo deaktivovaný).

Aldosterón je mineralokortikoid produkovaný bunkami zona glomerulosa kôry nadobličiek.

Bez ohľadu na to, že všetky zložky systému RAA sú u tehotnej zvýšené, podlieha sekrécia renínu, plazmatická renínová aktivita a plazmatická koncentrácia angiotenzínu II rovnakým vplyvom ako u netehotných. Stúpa pri obmedzení prívodu solí, po podaní diuretík, pri zmene polohy z ľahu do polohy vzpriamenej. Špecifické pre tehotenstvo je to, že výrazne stúpa pri zmene polohy v ľahu na boku do polohy v ľahu na chrbte, kde je príčinou mechanická prekážka venózneho návratu a pokles objemu cirkulujúcej krvi. Systém RAA slúži obdobne ako u netehotných udržiava homeostázu sodíka a objem telesných tekutín. (Birkenhäger, W.H., 1988)

Pôsobenie jednotlivých zložiek systému RAA u preeklampsie sa dá zhrnúť nasledovne:

1. V rámci renínového substrátu neboli nájdené žiadne významné rozdiely medzi preeklampiou a zdravými tehotnými.
2. V koncentrácii renínu a plazmatickej renínovej aktivite je takmer všeobecná zhoda, u preeklampsie je koncentrácia renínu a plazmatická renínová aktivita znížená. Nebolo dokázané výrazné zvýšenie. Nebola nájdená žiadna súvislosť medzi zvýšením plazmatickej renínovej aktivity a zvýšením tlaku krvi.
3. Existujú dve rozsiahlejšie štúdie o angiotenzíne II., z ktorých jedna hovorí, že plazmatická koncentrácia angiotenzínu II je znížená, podľa druhej zvýšená. V tretej štúdií sa nenašiel žiadny rozdiel. Angiotenzín II má kľúčovú úlohu, pretože je to látka s najväčším vazopresorickým účinkom.
4. Aldosterón. U ľahkých foriem preeklampsie nie je žiadny rozdiel v sekrécii a exkrécii aldosterónu. U ťažších preeklampií je sekrécia a exkrécia aldosterónu dokonca znížená, bol prijatý názor, že preeklampsia je sprevádzaná zvýšenou retenciou solí. (Vedra, B., 1982)

- Estrogény

Stúpajúci výskyt hypertenzie v menopauze bol už dávnejšie spájaný so stúpajúcou hladinou estrogénov. Podpora tejto hypotézy nastala, keď bola zavedená hormonálna antikoncepcia. Postihuje približne 5 % žien, ktoré dlhodobo užívajú hormonálnu antikoncepciu.

Mechanizmus vzniku hypertenzie pri estrogénoch nie je známy. Najčastejšie sa spája do vzťahu so systémom RAA. Estrogény zvyšujú plazmatickú hladinu angiotenzinogénu, čím sa zvyšuje kapacita plazmy pre tvorbu renínu. Bol zistený nie len vzostup plazmatickej hladiny angiotenzinogénu, ale tiež plazmatickej renínovej aktivity a angiotenzínu II. Nikdy nebolo však dokázané, že by hodnoty ukazovateľov systému RAA boli u preeklampsie zvýšené, naopak u ťažkých foriem preeklampsie sú tieto ukazovatele znížené.

Estrogény majú natrium-retenčný vplyv nielen sprostredkovaný systémom RAA ale aj priamy, ďalej majú vplyv na mukopolysacharidy intersticiálneho tkaniva, takže zvyšujú väzbovú kapacitu pre vodu a podporujú tvorbu edému, mohli by tak prispievať k zúženiu lumenu arteriol a tým zvyšovať periférnu cievnu rezistenciu. Ďalší mechanizmus, ako estrogény zasahujú do krvného tlaku, je zvýšenie aktivity sympatického nervového systému, čím estrogény podporujú ukladanie noradrenalínu v nervových bunkách. (Vedra, B., 1982)

- Katecholamíny

Pre účasť katecholamínov na vzniku hypertenzie svedčí zvýšená presorická reaktivita tehotných s preeklampiou na adrenalín a noradrenalín a tiež po eklampsii prestáva zvýšené vylučovanie adrenalínu a noradrenalínu močom. Ak uložíme tehotnú s preeklampiou v pokoji do vodorovnej polohy tak pretrváva vyššie vylučovanie adrenalínu a noradrenalínu než u zdravých tehotných žien, vylúčia približne 2x viac adrenalínu a noradrenalínu než zdravé ženy. To svedčí o prehnanej reakcii preeklampsie na vzpriamenú polohu a o spoluúčasti katecholamínov. (Vedra, B., 1982)

- Prolaktín

Prolaktín je hypofyzárny proteohormón, ktorý ma vedľa svojej funkcie v reprodukcii a hlavne v laktogenéze tiež antidiuretický a antinatriuretický vplyv na obličky. U zdravých netehotných žien je jeho koncentrácia v plazme priemerne okolo 15 ng/100 ml behom dňa a 30 – 50 ng/100 ml v noci. V tehotenstve stúpa plazmatická koncentrácia prolaktínu na 200 ng/100 ml. Mimoriadne vysoká koncentrácia je v amniónovej tekutine. (Vedra, B., 1982)

- Prostaglandíny

Prostaglandíny majú vysoko účinné vazodilatačné účinky, pôsobia na hladkú svalovinu arteriál, čím znižujú periférnu rezistenciu. Zúčastňujú sa autoregulácie krvného zásobenia priamo v orgáne. Určujú:

1. Základný krvný prietok udržiavaním určitého tonusu
2. Hemodynamickú odpoveď na rôzne presorické podnety

Zdá sa že hrajú dôležitú úlohu v regulácii uteroplacentárneho prietoku. Sú súčasťou integračných homeostatických mechanizmov, ktoré riadia objem a osmolaritu extracelulárnej tekutiny, cirkuláciu a krvný tlak. Vzniká v dreni obličiek, v maternici a placenty a predpokladá sa ich vznik aj priamo v stene cievy. Veľkým stimulátorom ich produkcie je noradrenalín a angiotenzín II.

Infúzie angiotenzínu II majú za následok vzostup krvného tlaku a vzostup renálnej syntézy prostaglandínu E, pri súčasnom vzostupe prietoku krvi maternicou. Ak zablokujeme syntézu prostaglandínu indometacínom, krvný tlak pri súčasnej infúzii angiotenzínu II stúpne, ale prietok maternicou a obličkami klesne.

Prostaglandín E je teda antagonistou účinku noradrenalínu a angiotenzínu II na renálne cievy. Riadi systém renín – angiotenzín a prostaglandín E, tiež celkový prietok obličkami a intrarenálnu distribúciu krvi. (Vedra, B., 1982)

- Kalikreín

Močový kalikreín je súčasťou kalikreín – kinínového systému. Kalikreín je enzým, ktorý odštiepuje z plazmatického alfa – globulínu (kininogénu) deka-peptid kalidín, ktorý je prekursor bradykinínu.

Účinky kinínových peptidov patria medzi najúčinnnejšie. Bolo zistené, že močový kalikreín je znížený pri hypertenznej chorobe a aj pri hypertenzii v gravidite.

Kalikreín je na začiatku tehotenstva vylučovaný vo zvýšenom množstve a udáva sa súvislosť s vyššou odolnosťou tehotných proti vazopresorickému pôsobeniu angiotenzínu. Naopak znížené vylučovanie kalikreínu u preeklampsie by mohlo vysvetľovať zvýšenú presorickú reakciu. (Vedra, B., 1982)

Hemodynamika fyziologického tehotenstva

Tehotenstvo kladie zvýšené nároky na celkovú hemodynamiku z niekoľkých dôvodov a to, že narastajúca maternica predstavuje novú oblasť, ktorá bude vyžadovať prednostné zásobenie krvi v množstve približne 500 ml/min. V tehotenstve stúpa objem krvi a rastie celková kapacita venózneho systému a rastúca maternica vytvára mechanickú prekážku venóznemu návratu z dolných končatín.

Zásobenie uroplacentárnej oblasti krvou sa dá zaistiť dvojakým spôsobom a to zvýšením minútového objemu alebo prerozdelením zásobovania krvi do jednotlivých oblastí.

Minútový objem srdca narastá v priebehu I. trimestra a pokračuje v náraste aj v II. trimestri. V III. trimestri sa minútový objem nemení alebo stúpa. Zvýšenie minútového objemu je spôsobené zvýšením systolického objemu a zrýchlením srdcovej frekvencie. Obehové zmeny na začiatku a v ďalšom priebehu tehotenstva sú podobné do určitej miery zmenám, ktoré nastávajú na začiatku hypertenznej choroby a to retencia nátria a vody. Zvyšovanie systolického objemu spolu so zrýchlenou srdcovou frekvenciou zvyšujú minútový objem srdca.

Základný rozdiel je v celkovej periférnej rezistencii. Vo fyziologickom tehotenstve periférna cievna rezistencia klesá a krvný tlak sa pri zvýšenom minútovom objeme udrží na normálnej hodnote alebo dokonca klesá (šetrí sa tak srdcový sval, na ktorý sú kladené zvýšené nároky, pričom pri hypertenzii stúpa).

Pokles cievnej rezistencie je spôsobený zvýšenou syntézou prostaglandínov a vazodilatačným účinkom, hlavne prostacyklínu a NO. Tieto látky tiež sprostredkujú rezistenciu k cirkulujúcim vazokonstriktorom (angiotenzínu II alebo noradrenalínu) a lokálne produkovaných vazokonstriktorom (endotelínu). Celkový objem krvi stúpa

a stúpa aj celková kapacita cievneho riečiska, pretože narastá uteroplacentárne riečisko. Plazmatický objem a minútový srdcový výdaj narastá do 32.-34. týždňa a ďalej sa podstatne nemení.

Systolický tlak uprostred tehotenstva ľahko klesá alebo sa nemení, diastolický tlak klesá asi o 10 - 15 mm Hg. Venózný tlak v ľahu v horných končatinách sa nemení, má hodnotu 2 – 3 mm Hg, v dolných končatinách dôsledkom odporu v dolnej dutej žile a žilách panvy (vyvolaný tlakom tehotnej maternice) stúpa v ľahu až na 15 mm Hg a v stoju stúpa mnohonásobne.

Zväčšovanie venózneho (kapacitnej) časti cievneho systému a hromadenie krvi v žilách dolných končatín a v panve znižuje venózný návrat hlavne v stoju, ale tiež v sede a v ľahu na chrbte, čím sa môže vysvetliť tendencia tehotných k cirkulačnému kolapsu pri dlhšom stoju. V ľahu stláča tehotná maternica dolnú dutú žilu, čím je obmedzený venózný návrat krvi a spôsobuje pokles tlaku. Zníženie venózneho návratu a pokles tlaku v sinus caroticus zvyšuje aktivitu sympatiku, čo pôsobí ako protiregulačný faktor.

Vo fyziologickom tehotenstve stúpa koncentrácia renínu v plazme a dosahuje maximum na konci I. trimestra. Zdrojom renínu okrem materských obličiek je aj chorión a sval maternice a tiež fetálne obličky obsahujú renín od 5. týždňa. Predpokladá sa, že systém renínu – angiotenzínu II u plodu udržiava normálnu kardiovaskulárnu homeostázu a umožňuje mu prečkať pôrodný stres a umožňuje aj popôrodné kardiovaskulárne adaptačné zmeny.

Koncentrácia angiotenzínu II v plazme sa začína zvyšovať od 5.-6. týždňa tehotenstva, maximum do 30. týždňa a ďalej sa nezvyšuje. Denná sekrécia aldosterónu stúpa v priebehu gravidity približne 10x. Ak vychádzame z fyziologických účinkov vysokých hladín týchto látok systému RAA, musíme predpokladať, že v tehotenstve by mohlo nastať zadržovanie nátría a stále zvyšovanie krvného tlaku. Neustále stúpajúca glomerulárna filtrácia v priebehu I. a II. trimestra by však viedla k stratám sodíka, ak by nepôsobil kompenzačný mechanizmus zvýšených hladín aldosterónu, stimulovaný aktivitou RA systému. Na úrovni distálneho tubulu sa uplatňuje natriuretický vplyv progesterónu v kompetícii s aldosterónom, jeho mierna prevaha umožňuje zadržanie nátría v priebehu tehotenstva v prospech plodu a v regulácii homeostázy. Vysoké hladiny angiotenzínu II nevedú k tehotenskej hypertenzii, je to najúčinnější vazopresorická látka.

Na konci tehotenstva sa presorická odpoveď na angiotenzín II vracia k netehotenskému stavu. Vedľa zníženej cievnej reaktivity je hlavnou príčinou zníženého krvného tlaku v tehotenstve cez zvýšený minútový objem celkový pokles cievnej periférnej rezistencie.

Zníženiu cievnej presorickej odpovedi sa pripisuje vazodilatačnému účinku prostacyklínu a prostaglandínu, ktoré vznikajú v cievnej stene. Vzájomná rovnováha systému RA a systému prostanoidov udržiava tehotenskú normotenziu a porucha tejto funkcie môže viesť k hypertenzii.

Po pôrode klesá koncentrácia renínu v plazme, renínová aktivita aj aldosterón. Definitívna úprava v systéme RAA, ako pred tehotenstvom nastane tretí deň po pôrode. (Vedra, B., 1982)

Hemodynamické zmeny pri hypertenzii v gravidite

Presný mechanizmus vzniku hypertenzie v gravidite nie je do detailov objasnený. Predpokladá sa úloha poškodeného endotelu, hormonálne vplyvy a následok endoteliálnej dysfunkcie, ktorá je sprevádzaná nadprodukciou presorických látok, cytotoxických a mitogénnych faktorov a nedostatočnou produkciou vazodilatačných látok (prostaglandínu, prostacyklínu, kalikreínu, dopamínu).

Pri hypertenzii je znížená koncentrácia renínu a plazmatickej renínovej aktivity, zvýšená citlivosť arteriálneho cievneho systému na presorické látky s následnou generalizovanou vazokonstrikciou. (Fuchs, V., 1985)

Minútový objem pri hypertenzii v gravidite nie je vyšší ako vo fyziologickom tehotenstve. Ak teda nie je príčinou hypertenzie zvýšenie minútového objemu, potom zo vzťahu $TK = MO \times CPR$ vyplýva, že hypertenzia je podmienená zvýšením celkovej periférnej rezistencie.

Zvýšenie celkovej periférnej rezistencie je podmienené jednak anatomickým zúžením arteriol, čo je dokázané napr. na placentárnych cievach alebo na glomerulárnych arteriolách a kapilárach (endotelióza kapilár). Z väčšej časti je to podmienené neurohumorálnou stimuláciou (zvýšená aktivita sympatiku, zvýšená aktivita systému RAA a zvýšené vyplavovanie katecholamínov).

(Marešová, P., 2014)

1.4. Meranie krvného tlaku v gravidite

U žien s hypertenziou nebýva tak často problémom počatie, problémy môžu nastať neskôr v priebehu tehotenstva, behom pôrodu a po pôrode. Aby sa zabránilo všetkým týmto problémom a rizikám, vykonáva sa v tehotenských poradňách automatické meranie krvného tlaku, zisťuje sa aj telesná hmotnosť tehotnej (nadváha riziko krvného tlaku zvyšuje) a orientačné vyšetrenie moču. Tieto metódy sú prvým a zároveň najdôležitejším screeningom v sledovaní zdravých tehotných a tiež tých s hypertenziou. (Šihlová, L., 2006)

Krvný tlak sa väčšinou meria v ranných hodinách. Hodnota krvného tlaku nie je fixná, mení sa v priebehu dňa. Fyziologické kolísanie krvného tlaku v priebehu 24 hod. je vysoké, preto jeho meranie musí byť vykonávané za konštantných podmienok (napr. v pokoji na lôžku, najlepšie na ľavom boku, s opakovaním minimálne po 6 hodinách). Fluktuácia systolického tlaku dosahuje v priebehu dňa až 9,33 – 10,7 kPa, u diastolického tlaku 2,67 – 4 kPa. Kolísanie tlaku u zdravých tehotných žien vykazuje najnižšie hodnoty v priebehu polnoci, najvyššie poobede, medzi 12. -16. hodinou. U preeklampsie je rytmus obrátený. Systolický a diastolický krvný tlak dosahuje maximum okolo polnoci a minimum medzi 8. – 12. hodinou.

Pre správne určenie diagnózy hypertenzie u tehotnej je nutné správne meranie krvného tlaku. Vyššiu spoľahlivosť pri meraní vykazujú ortuťové sfgmomanometre, pri použití elektronických prístrojov je nutná dôsledná kalibrácia. Pri samotnom meraní krvného tlaku dbáme na správne umiestnenie manžety tonometra adekvátnej šírky (v závislosti od obvodu a dĺžky paže) a fonendoskopu v kubitálnej jamke (palpácia kubitálnej tepny). Z manžety vypúšťame vzduch rýchlosťou 2 -- 3 mm Hg/s. Tehotenstvo predstavuje hyperkinetický stav, pri ktorom je zvýšený rozdiel medzi fázou IV. a V. Korotkových fenoménov. Hodnotu systolického tlaku odčítame pri prvom počuteľnom údere. Hodnotu diastolického tlaku pri úplnom vymiznutí úderu – vo fáze V. (vymiznutie oziev) podľa Korotkova, ktorá je presnejšia, spoľahlivejšia a menej variabilná než fáza IV. (oslabenie oziev – zoslabenia šelestu prúdenia krvi), ktorá môže byť ťažko detekovateľná. Preto sa doporučuje meranie diastolického tlaku v gravidite pri fáze V. Nameranú hodnotu zaokrúhľujeme smerom nahor na 5 mm Hg.

Pri meraní tlaku krvi v gravidite je vhodné zohľadniť polohu pacientky, pretože môže

ovplyvňovať namerané hodnoty. Najvyšší tlak krvi je nameraný v sede, kde paža je na úrovni srdca. Tlak meriame na oboch horných končatinách, pričom tolerujeme rozdiel tlakov do 10 – 15 mm Hg, za smerodajnú považujeme vyššiu hodnotu. Ak je rozdiel vyšší, treba vylúčiť stenózu tepien najmä, koarktáciu aorty meraním tlaku na dolných končatinách. Nižšie hodnoty sa registrujú pri polohe v ľahu na chrbte a najnižšie hodnoty sú pri polohe v ľavom boku, kde je zväčšenou maternicou najmenej utláčaná dolná dutá žila.

Pri zistení vyšších než fyziologických hodnôt sa doporučuje s časovým odstupom meranie zopakovať po 10 -- 15 minútach, aby sa vylúčil vplyv prípadného psychického stresu alebo tzv. fenoménu bieleho plášťa (White Coat Hypertension). O hypertenzii hovoríme až vtedy, keď nameriame tlak vyšší v 2 rôznych meraniach s časovým odstupom 6 hodín. (Widimský, J., 2003)

Vo fyziologickom tehotenstve klesá hodnota tlaku krvi (hlavne diastola) než pred otehotnením, čo je aktuálne v I. a väčšej časti II. trimestra, ku koncu tehotenstva ľahko stúpa. V I. trimestri dosahuje hodnota diastoly približne o 10 mm Hg menej ako v období pred tehotenstvom, čo je následok fyziologického zníženia periférnej cievnej rezistencie (cestou vazodilatácie pomocou prostacyklínu a NO). Naopak vzostup systolického tlaku (intravaskulárny objem a srdcový výdaj stúpa), čo je dôležité pre zabezpečenie dostatočného prísunu kyslíka a živín plodu. S postupom gravidity periférna vaskulárna rezistencia stúpa, s čím súvisí aj vzostup krvného tlaku, ktorý sa dostáva na úroveň pred tehotenstvom v III. trimestri. K výraznejšiemu vzostupu tlaku môže dôjsť pri predčasnom pôrode. (Fuchs, V., 1985)

1.5. Výskyt hypertenzie v gravidite

Hypertenzia je závažnou komplikáciou 6 – 10 % tehotenstiev a neexistuje ideálne liečivo, ktoré by bolo možné rutínne doporučiť ako antihypertenzívum v gravidite .

Podľa najnovších štúdií sa udáva výskyt hypertenzie v gravidite okolo 10 %, avšak rozlične kolíše v rozmedzí 6 – 20 % a závisí to predovšetkým od použitých hodnotiacich kritérií. (Marešová, P., 2014)

Najčastejšou formou, s ktorou sa stretávame pri hypertenzii v gravidite, je preeklampsia.

Vie sa, že 3-8 % všetkých gravidít v rozvinutých krajinách tvorí preeklampsia, pravdepodobne jej výskyt bude narastať v súvislosti s trendom posledných rokov (postupne sa zvyšujúci vek prvorodičky, vyšší počet partnerov u tej istej matky). Eklampsia komplikuje 0,02 – 1 % všetkých pôrodov a je spojená s materskou úmrtnosťou 0,5 – 14 % a s perinatálnou úmrtnosťou 10 – 28%. Na chronickú hypertenziu pripadá cca 1 -- 5% všetkých gravidít a výskyt HELLP syndrómu je asi u 4 – 12 % preeklampií a 0,1 – 0,6 % všetkých gravidít. Materská úmrtnosť je viac ako 25 % a perinatálna úmrtnosť je 35 % následkom hypertenzie v gravidite.

(Dobáková, M., 2012)

Rozličnosť údajov o materskej a perinatálnej mortalite je podmienená rozličnou pôrodnickou a neonatologickou dispenzárnou starostlivosťou, ktorá je podmienená regionálne, ale aj socioekonomickými podmienkami. (Dukát, A., Korbel', M. a spol., 2002)

1.6. Riziká hypertenzie v gravidite

Hodnoty krvného tlaku $> 140/90$ mm Hg a hlavne $> 160/110$ mm Hg sú spojené s nepriaznivou prognózou pre matku i novorodenca, hlavne v prítomnosti proteínúrie.

Hypertenzia v tehotenstve je najvýznamnejší parameter materskej, fetálnej a novorodeneckej morbidity a mortality v rozvinutých krajinách. Zvýšený krvný tlak v priebehu gravidity vedie aj k ďalším potenciálnym orgánovým komplikáciám postihujúce matku a plod.

U matky hrozí vznik mozgovej príhody, orgánové zlyhanie, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, abrupcia placenty a u plodu vznik intrauterinná rastovej retardácie, nezrelosť a odumretie. (Widimský, J., 2003)

2. Klasifikácia arteriálnej hypertenzie

Hypertenzia nazývaná ako „tichý zabijak“, je termín používaný na opis vysokého krvného tlaku. Tým, že sa zvyčajne vyskytuje bez symptómov, uplynie pomerne dlhý čas do jej diagnózy, čo je následkom zdravotných problémov ako sú cievna mozgová

príhoda a iné kardiovaskulárne (KVS) ochorenia. Dlhodobý vplyv tohto ochorenia spôsobuje v organizme poškodenie orgánov, hlavne mozgu, obličiek a očí. Štúdie ukázali, že sa najčastejšie vyskytuje u dospelých vo veku medzi 20. – 79. rokom.

(Zareian, B., Cunha, W. et al., 2011)

Hypertenzia je rozdelená do dvoch hlavných kategórií:

I. Primárna (esenciálna) hypertenzia 95%

Príčina vzniku nie je známa. V rámci etiológie zohráva úlohu viacero tzv. vnútorných faktorov (genetická predispozícia, pohlavie, vek) a faktory vonkajšieho prostredia (zvýšený prívod kuchynskej soli, fajčenie, príjem alkoholu, sedavý spôsob života, nadmerný prívod kalórií, nízky energetický výdaj s rozvojom obezity a stresové faktory)

II. Sekundárna hypertenzia 5%

3. Hypertenzia vyvolaná chorobami niektorých orgánov (obličková a renovaskulárna, endokrinná, kardiovaskulárna a neurogénna hypertenzia)
2. Hypertenzia indukovaná tehotenstvom
(preeklampsia, preeklampsia nasadajúca na chronickú hypertenziu)
3. Liekmi navodená hypertenzia
(hormonálne kontraceptíva, adrenokortikotropný hormón, kortikosteroidy, karbenoloxon)
(Šoóšová, I., 2012)

3. Preeklampsia

3.1. Charakteristika preeklampsie

Preeklampsia - „*Kde nie je placenta, nemôže byť ani preeklampsia*“ - multisystémové ochorenie, žiaľ podceňované, no jedno z najzávažnejších ochorení počas gravidity.

Ide o komplexný syndróm, pri ktorom dochádza k poškodeniu, postihujúce všetky orgánové systémy organizmu (hlavne parenchymatózne orgány gravidnej), kde hypertenzia je len jedným z prejavov tohto poškodenia.

Podľa definície ide o novovzniknutú hypertenziu (140/90 mm Hg) a proteinúriu ($\geq 0,3$ g/24 hod.) po 20. gestačnom týždni (70%) alebo v prvých dňoch po pôrode (30%). Ochorenie môže vzniknúť aj v prvej polovici tehotenstva v prítomnosti patologicky zmeneného trofoblastu (pri mola hydatisosa).

Edémy, v minulosti označované ako súčasť ich kritérií, boli vylúčené pre ich nešpecifickosť. Ak je prítomný záchvat kŕčov alebo kóma diagnóza smeruje k eklampsii. Ďalšie nálezy v spojitosti s preeklampsiou môžu byť bolesti hlavy, hyperreflexia, prírastok hmotnosti, bolesť v epigastriu, poruchy zraku, koagulopatia, oligúria, poškodenie plodu, predčasné odlúčenie normálne nasadajúcej placenty.

Najčastejšie sa vyskytuje u mladých žien v prvom tehotenstve (10 – 14%), ale materská a perinatálna mortalita a morbidita je vyššia u starších, viacnásobných rodičiek (5 – 7%). (Hájek, Z., Čech, E. a spol., 2014)

Preeklampsia je viac ako hypertenzia, ide o systémový syndróm, spôsobený spazmom cievneho riečiska, ktorý môže spôsobiť pokles prekrvenia mnohých orgánov (maternice, placenty, mozgu, obličiek, pečene).

Môže vyústiť do záchvat podobnému stavu, čo môže byť život ohrozujúce jednak pre matku, ale aj plod, závisiac od mnohých faktoroch, hlavne od gestačného veku.

Veľa zmien v rámci organizmu pri preeklampsii sú v podstate výsledkom zlyhania kompenzačných mechanizmov, ktoré fungujú pri fyziologickom tehotenstve. Nárast objemu plazmy sa môže pri normálnom tehotenstve zvýšiť o 50%, pričom pri preeklampsii je nárast nižší alebo žiadny. Množstvo erytrocytov je pri preeklampsii nezmenené, preto hematokrit je často zvýšený. Tlak krvi podľa definície je zvýšený. V porovnaní s hodnotami nameranými vo fyziologickom tehotenstve výkon srdca pri preeklampsii je udávaný rôzny a to zvýšený, normálny alebo naopak znížený, čo potom spôsobuje tiež odlišnosti v závažnosti, trvaní ochorenia a v jeho liečbe. Nie je prekvapením, ani že väčšina štúdií dokázalo zvýšenú celkovú cievnu rezistenciu u preeklampsie. Pri meraní prietoku krvi v rámci mnohých orgánov sa ukázala znížená perfúzia u pacientiek s preeklampsiou. (Sibai, B. M., 1991)

3.2. Klasifikácia

Vo všeobecnosti, preeklampsia je multisystémové ochorenie, neznámej etiológie.

V minulosti niesla množstvo pomenovaní, z ktorých najviac boli rozšírené názvy toxémia (tehotenská, preeklamptická, hypertenzná), toxikóza (neskorá, tehotenská), tehotenská nefropatia, gestóza (neskorá, EPH), EPH syndróm, eklampsismus,

preeklampsia. Ide o hypertenziu vyvolanú tehotenstvom – „pregnancy induced hypertension“. Nemecká literatúra (Rath, W., 2008) väčšinou hovorí o neskornej gestóze alebo EPH gestóze, francúzska literatúra (Moussalit, A., Salmi, S., et al., 2006) dáva prednosť tradičnému názvu toxémia, anglická používa termín preeklampsia. (Olug, S., 2016)

Klasifikácia preeklampsie:

1. **Ľahká preeklampsia** – Ak je krvný tlak nižší ako 140/90 mm Hg, ale dôjde ku zvýšeniu diastolického tlaku v pokoji o 20 mm Hg behom dvoch meraní s časovým odstupom minimálne 6 hodín. Je prítomná proteinúria, edémy môžu, ale nemusia byť. Pre stanovenie tejto diagnózy je nutná znalosť hodnôt krvného tlaku u pacientky pred otehotnením.
2. **Ťažká preeklampsia** – Hypertenzia presahuje hodnoty 160/100 mm Hg v pokoji, namerané aspoň 2x v časovom odstupe minimálne 6 hodín. Proteinúria je vyššia než 5g/24 hod. Prítomná je retencia tekutín – rýchle pribúdanie na váhe (nad 500g/týždeň). Časté sú bolesti hlavy a poruchy videnia. Prítomné sú generalizované edémy - tváre, rúk, dolných končatín, anasarka, ascites, fluidoperikard, pľúcny edém a hypoalbuminémia – pokles kvocientu albumín/globumín z pôvodnej hodnoty 1,4 na 1 a menej. (Šihlová, L., 2006)

Tabuľka č. 5. Rozdelenie preeklampsie (Tóth, G., 2017)

Príznaky	Ľahká preeklampsia	Ťažká preeklampsia
systolický krvný tlak (mm Hg)	viac ako 140 do 159	viac ako 160
diastolický krvný tlak (mm Hg)	viac ako 90 do 109	viac ako 110
Proteinúria	0,3 g/ 24 hod.	viac ako 5 g/ 24 hod.
Počet trombocytov	menej ako 150 000/ml	menej ako 100 000/ml
AST	normálne hodnoty	2 - 3 x zvýšené
Oligúria	Nie	menej ako 400 ml moču za 24 hodín
Prírastok hmotnosti	0,6 až 1 kg za týždeň	viac ako 1 kg za týždeň
Bolesť hlavy, bolesť brucha (epigastrium), nauzea, zvracanie, poruchy videnia, cyanóza, pľúcny edém	Nie	Áno

3.3. Epidemiológia

Nejednotnosť údajov o výskyte preeklampsie vyplýva hlavne z nejednotného používania rôznych terminológií a klasifikácií. Jej výskyt môže byť dobrým ukazovateľom prenatalnej starostlivosti.

Faktory, ktoré ovplyvňujú výskyt preeklampsie môžeme rozdeliť na:

- **Vnútorne** (parita, vek, rasa, genetika, mnohopočetnosť plodov, zdravotný stav matky)
- **Socioekonomické** (stupeň vzdelania, úroveň preventívnej a zdravotnej starostlivosti)
- **Geografické**

Priemerný výskyt preeklampsie :

1. Objavuje sa u 6% - 8% tehotenstiev, najčastejšie u mladých žien v prvom tehotenstve (85%).
2. Objavuje sa u 14% - 20% mnohorodičiek – multipar a u 30% žien s anomáliami maternice.
3. Objavuje sa u 25% žien s chronickou hypertenziou a s chronickým renálnym ochorením. (Marešová, P., 2014)

Počas gravidity 80% úmrtí matiek je spôsobených komplikáciami ako sú ťažké krvácanie, infekcie, hypertenzia počas tehotenstva a rizikový potrat. Zvyšných 20% sú spojené s ochoreniami ako AIDS a malária.

Každoročne na svete zomiera okolo 76 000 tehotných žien a 500 000 novorodencov na preeklampiou alebo ochorenia spojené s hypertenziou.

U preeklampsie perinatálna úmrtnosť je 3x vyššia akú u chronickej hypertenzie. Úmrtnosť matiek je v rozmedzí 0,5 - 14 - 19%.

Incidenca preeklampsie vo svete – v USA, Kanade, Západnej Európe 2 – 5%, v Afrike 4 – 18% v Latinskej Amerike je preeklampsia hlavným dôvodom úmrtí matiek. (WHO, Fact Sheet, 2012)

3.4. Rizikové faktory pre vznik preeklampsie

1. Prvé tehotenstvo – vyšší výskyt preeklampsie u primipar (10 – 14%) u multipar (5- 7%)
2. Vek matiek pod 18 a nad 35 zvyšuje riziko
3. Zhoršenie populácie tehotných – vek, fajčenie, alkohol, rizikové prostredie
4. Nárast veku tehotných – znížená kvalita starnúcich vajíčok
5. Viacplodová gravidita
6. Polyhydramnion
7. Pozitívna rodinná anamnéza preeklampsie
8. Liečená chronická hypertenzia
9. Chronické obličkové ochorenie
10. Preeklampsia v predchádzajúcej gravidite (predikcia 18%)
11. Preexistujúci diabetes mellitus (predikcia 20%)
12. Extrémna obezita – BMI pred graviditou > 25 kg/ m²

13. Asistovaná reprodukcia – chirurgický odber spermií z nadsemenníkov - MESA (Micro Epididymal Sperm Aspiration)
14. Mola hydatidosa – už pred 20. týždňom tehotenstva
15. Nonimúnnny hydrops plodu
16. Nedostatočná výživa, nízky socioekonomický status a psychosociálne zaťaženie tehotnej (Vlk, R., 2015)

3.5. Etiopatogenéza

Preeklampsia je nazývaná ako choroba mnohých teórií, aj napriek nedávnym pokrokom v otázkach výskumných, klinických, liečebných a preventívnych nie je doposiaľ známa etiopatogenéza tohto ochorenia. Nedostatočná prispôsobivosť materského organizmu na tehotenskú záťaž je vysvetlením príliš širokým ale v podstate najlogickejším.

V súčasnosti existujú viaceré teórie a hypotézy, ktoré sa pokúšajú vysvetliť príčinné súvislosti a ich podiel na vzniku tohto ochorenia.

Príčina vzniku preeklampsie je stále predmetom výskumu, prevažne na zvieracích modeloch. Obmedzenie vo výskume spôsobujú etické problémy, nedostatočný počet pacientiek, rôzny dizajn a trvanie štúdií, ktoré je obmedzené na 40 týždňov. Napriek tomu realizácia týchto štúdií je nevyhnutná na ďalšie objasnenie príčin tejto choroby a na zlepšenie metód liečby hypertenzie v gravidite.

Uvažuje sa o viacerých teóriách: teória o úlohe endotelovej dysfunkcie a alterácie produkcie oxidu dusnatého (NO), prostaglandínová teória, hypotéza o úlohe oxidačného stresu, nerovnováhe medzi tvorbou kyslíkových radikálov a koncentráciou antioxidantov, metabolická teória, úloha systému RAA, zápalových cytokínov, genetická teória, hypotéza o placentárnej ischémii, imunopatologická teória a úloha poruchy hemokoagulácie.

(Kolesárová, E., 2010)

1. Úloha endotelovej dysfunkcie

Predpokladá sa, že dôležitým cieľovým orgánom pre spúšťacie faktory preeklampsie je

endotel ciev tehotnej. V regulácii cievnej rezistencie a tlaku krvi predstavujú dôležitú úlohu vazokonstrikčné a relaxačné faktory, ktoré ovplyvňujú endotel. Ak sa objaví abnormálny účinok alebo abnormálna produkcia týchto faktorov vzniká predispozícia endotelu k vazokonstrikcii, k zvýšenej adhezii bielych krviniek, k zvýšenej mitogénéze a k zápalu steny cievy. Poruchám funkcie endotelu predchádzajú morfológické zmeny, ktoré môžu byť prvým štádiom v procese vzniku aterosklerózy. Ako prediktory preeklampsie sa môžu používať markery dysfunkcie endotelu, pretože mnohé z nich sú zvýšené už niekoľko týždňov pred jej klinickou manifestáciou.

Potenciálne mediátory endotelovej dysfunkcie

Pri fyziologickej gravidite hodnoty oxidu dusnatého (NO) sú výrazne zvýšené. NO je látka s výraznými vazodilatačnými a antiagregačnými vlastnosťami a môže hrať dôležitú úlohu pri vzniku hemodynamických zmien počas tehotenstva. NO sa počas gravidity vo zvýšenom množstve tvorí v uterinnom a renálnom riečisku. Zlepšuje krvné zásobenie uteroplacentárnej jednotky a obličiek matky.

Vzniká z aminokyseliny L-arginínu pomocou NO-syntázy a jeho tvorbu znižuje kompetitívna inhibícia NO – syntázy, hlavne metylovanými analógmi L-arginínu, z ktorých v najväčšej koncentrácii v plazme sa nachádza asymetrický dimetylarginín. Enzým dimetylarginín-dimetyl-aminohydrolázy je kľúčovým determinantom intracelulárnej koncentrácie ADMA a je faktorom, ktorý moduluje produkciu NO in vivo.

Štúdie ukázali, že produkcia NO hrá dôležitú úlohu v adaptácii KVS v tehotenstve tým, že NO je dôležitým fyziologickým vazodilatátorom pri fyziologickej gravidite. Z toho vyplýva, že nedostatok NO podmieňuje patologické procesy počas preeklampsie

Informácie o úlohe NO v preeklampsii sú rôzne.

- Na podklade pokusov na gravidných potkanoch bolo zistené, že chronická inhibícia NO – syntázy vedie k zvýšenému krvného tlaku v spojitosti s periférnou a renálnou vazokonstrikciou, proteinúriou, rastovou retardáciou plodu a s nárastom fetálnej morbidity.
- Ďalšie štúdie uvádzajú, že pred klinickou manifestáciou preeklampsie sa zvyšuje hladina asymetrického dimetylarginínu (ADMA) a že v patofyziológii preeklampsie majú úlohu inhibítory NO-syntázy.

- Na pokusoch na zvieratách sa ďalej zistilo, že porucha metabolizmu NO spôsobuje zmeny, ktoré sú podobné tým, ktoré nájdeme u žien s preeklampsiou. Za patologických podmienok ako je ischemia a hypoxia dochádza k zmene metabolizmu NO a k zvýšenej tvorbe reaktívnych foriem kyslíka, ktoré spôsobujú poškodenie bunkových membrán.

Ďalším faktorom ovplyvňujúcim endotel je endotelín-1 (ET-1). Ide o vazokonstriktor a pri preeklampsii môže zohrávať dôležitú úlohu. Napriek tomu, že mnohé štúdie poukazujú len na mierne zmeny v koncentráciách cirkulujúceho ET-1 v priebehu preeklampsie.

Pravdepodobná úloha ET-1 ako autokrinného a parakrinného agensa pri preeklampsii je stále na zváženie. Štúdie na zvieratách ukazujú, že ET-1 zohráva významnú úlohu v hypertenzii spôsobenej chronickou redukciou perfúzie maternice u gravidných potkanov. (Kolesárová, E., 2010)

2. Úloha oxidačného stresu

V organizme sa kyslíkové radikály tvoria prirodzeným spôsobom a boli vyvinuté hlavne ako ochrana aeróbných organizmov. Ak telo nevie vyvážiť produkciu voľných radikálov vlastnými silami a pomocou antioxidantov prijatých v strave vzniká oxidačný stres. Narušením ich produkcie dochádza k peroxidácii tukov, ktorá spôsobuje poškodenie membránových štruktúr. Taktiež poškodzujú DNA a spôsobujú nerovnováhu v systéme indukovateľných enzýmov, zvyšujú tvorbu purínov a tým aj kyseliny močovej.

Ochorenia, ktoré vyvoláva oxidačný stres, narušenie rovnováhy pro-oxidačných a antioxidačných síl vedú k vzniku endotelovej dysfunkcie. Vplývajú buď priamo na cievy alebo pôsobia cez vazoaktívne mediátory. Počas preeklampsie oxidačný stres môže spôsobovať interakcia medzi zložkami matky ako je napr. diabetes, obezita, hyperlipidémia alebo medzi zložkami plodu napr. sekrécia lipidových peroxidov. Oxidačný stres môže spôsobovať dysfunkciu buniek endotelu a zúčastňovať sa patofyziológii preeklampsie, ako je zrejmé zo zvýšenia pro-oxidačnej aktivity s poklesom antioxidačnej ochrany pri preeklampsii.

V cirkulácii žien s preeklampsiou sú výrazne znížené niektoré antioxidanty – vitamíny

A,E,C, betakarotén, glutatión v porovnaní s fyziologickým tehotenstvom. V súčasnosti však štúdie hovoria, že náhrada antioxidantov vitamínmi C a E počas tehotenstva riziko preeklampsie ani riziko retardácie rastu plodu alebo jeho smrti neznižuje.

(Kolesárová, E., 2010)

3. Prostaglandínová teória

Prostaglandíny sú látky odvodené od kyseliny arachidónovej. Počas gravidity dochádza v uroplacentárnej jednotke k nárastu biosyntézy a sekrécie prostaglandínov, sú to hlavne prostaglandíny typu E2 (prostaglandín E2-PGE 2 a prostacyklín PGI 2). Majú vazodilatačný účinok, môžu zvyšovať vylučovanie renínu a spätné vstrebávanie sodíka a tiež inhibujú agregáciu trombocytov. Zabezpečujú zásobenie periférie v oblasti fetoplacentárnej jednotky. Tromboxán (TXA 2) a prostaglandín F2 alfa (PGF 2) majú naopak vazokonstrikčné účinky a podporujú agregáciu trombocytov. V systéme uteroplacentárnej cirkulácie vzájomný pomer ich aktivity sa berie za jeden z hlavných mechanizmov regulácie cievneho tonusu. Výrazná porucha v rovnováhe syntézy prostacyklín/tromboxán sa zistila u žien s preeklampiou, čo dokazuje význam metabolitov kyseliny arachidónovej v patofyziológii tejto choroby. Znížená hladina PGE 2, PGI 2 a ďalšieho faktoru EDRF (endothelium derived relaxant factor) a súčasné zníženie hladiny TXA 2 vedie k nekontrolovanej vazokonstrikcii, zvyšuje sa agregácia trombocytov a ukladanie fibrinoidu do buniek endotelu. Dôsledkom poškodenia buniek endotelu v obličkách vzniká opuch endotelií a ukladanie fibrinoidu spôsobí zvýšenú priepustnosť proteínov so vznikom proteinúrie.

Ďalším prejavom tohto poškodenia je generalizovaná permeabilita kapilár pre vodu so súčasným vylučovaním tekutiny mimo kapilár. Znížená produkcia PGI 2 spolu s poškodením endotelu spôsobí následkom hromadenia a agregácie krvných doštičiek v malých cievach mikroangiopatiu. Porucha mikrocirkulácie na podklade poškodenia buniek endotelu vysvetľuje nie len vznik hypertenzie, ale aj aktiváciu intravaskulárnej koagulácie s rozvojom DIC.

(Kolesárová, E., 2010)

4. Úloha renínovo-angiotenzínového systému

Plazmatická renínová koncentrácia, renínová aktivita a angiotenzín II (AII) sú zvýšené pri fyziologickom tehotenstve, ale vaskulárna odpoveď na AII je potlačená. Pri preeklampsii sa citlivosť na AII zvyšuje. Tieto mechanizmy nie sú ešte celkom objasnené a sú stále skúmané.

Pribúdajú poznatky, že narušenie regulácie tkanivového a cirkulujúceho systému RAA zohráva úlohu v patofyziológii preeklampsie. U žien s preeklampsiou podľa štúdií boli nájdené zvýšené koncentrácie cirkulujúcich agonistových autoprotilátok proti receptorom pre angiotenzín, navyše sa zvýšené koncentrácie zistili aj v popôrodnom období. (Kolesárová, E., 2010)

5. Úloha zápalových cytokínov

Podľa mnohých štúdií sa označujú aj zápalové cytokíny ako potenciálna príčina preeklampsie. Boli skúmané zmeny zápalových markerov počas tehotenstva u žien s preeklampsiou a súčasne aj zmeny zápalových cytokínov. Zistilo sa, že u preeklampsie je zvýšená náchylnosť k rôznym zápalovým procesom, kde sa významná úloha pripisuje aldosterónu. Aldosterón môže hrať dôležitú úlohu v genéze zvýšenia vnímavosti na zápalové procesy pri preeklampsii a zvyšuje riziko vzniku obezity, cukrovky a ischémie placenty. Viaceré laboratória potvrdili nárast zápalových cytokínov u žien s preeklampsiou, napriek tomu však ostáva nejasné, či mierny a dlhotrvajúci vzostup zápalových cytokínov môže byť príčinou hypertenzie v tehotenstve. (Kolesárová, E., 2010)

6. Metabolická teória a úloha dietetických faktorov

Obezita, diabetes, hyperlipoproteinémia a hyperhomocysteinémia pravdepodobne prispievajú k vzniku endotelovej dysfunkcie. Štúdie poukazujú aj na vzťah medzi zložkami metabolického syndrómu ako je vzostup koncentrácie sérových triacylglycerolov a voľných mastných kyselín, inzulínovou rezistenciou, glukózovou intoleranciou a medzi vznikom preeklampsie. Predzvest'ou manifestácie preeklampsie

podľa mnohých autorov môže byť inzulínová rezistencia. Napriek tomu, že počas fyziologického tehotenstva sú plazmatické koncentrácie tukov zvýšené, plazmatické koncentrácie triacylglycerolov a neesterifikovaných mastných kyselín sú výrazne zvýšené u žien s preeklampiou v porovnaní so zdravými tehotnými ženami. Mnohé štúdie hovoria, že ženy, u ktorých nájdeme vysokú plazmatickú koncentráciu homocysteínu vo včasnom štádiu tehotenstva majú vyššie riziko vzniku preeklampsie a intrauterinnej rastovej retardácie. Koncentrácia homocysteínu ovplyvňuje deficit nutričné, deficit kyseliny listovej a vitamínu B12, čo môže spôsobiť zvýšenie jeho koncentrácie.

Uvádza sa, že homocysteín a kyselina listová sú v inverznom vzťahu u černošských žien s preeklampiou. Zdôrazňuje sa aj príjem folátov a ich suplementácia, ktorá počas tehotenstva zlepšuje výsledky KVS dysfunkcie u laboratórnych zvierat. (Kolesárová, E., 2010)

7. *Genetická teória*

Hypertenzia v gravidite má familiárny výskyt. Zistilo sa pri podrobnej analýze určitého súboru rodín, že výskyt preeklampsie je častejší u tehotnej dcéry, sestry či netere ženy, ktorá v minulosti preeklampiou prekonala. Riziko sa zvyšuje až na 22% u dcér matiek a u sestier až na 39%. Preeklampsia sa dáva do súvisu s výskytom určitého typu HLA antigénu. Predpokladá sa, že môže ju spôsobiť prenos recesívneho génu matky alebo interakcia medzi recesívnymi génmi matky a plodu.

Častejšie sa vyskytuje pri viacplodovej gravidite a v prostredí so sociálne nižšou úrovňou. (Kolesárová, E., 2010)

8. *Imunopatologická teória*

V rámci imunopatologickej teórie sa uvažuje o poruche imunitnej adaptácie.

Inkompatibilita matky s antigénmi otca, resp. s antigénmi dieťaťa, teda fetoplacentárna jednotka, ktorá obsahuje antigény otca nie je dostatočne tolerovaná organizmom matky. Antigén napr. tkanivo placenty reaguje s cieľovými orgánmi a poškodzuje ich. Vzniká tak hypoimunitná reakcia na transplantačné trofoblastové

alebo HL (human leukocyte) antigény.

Za fyziologických podmienok po opakovanom prieniku cudzorodých antigénov do organizmu matky vznikajú blokujúce protilátky, ktoré ochraňujú matku pred imunitným poškodením placenty a obličiek. Ak je nedostatok blokujúcich protilátok matka nie je dostatočne chránená a vzniká imunitná reakcia, ktorá vyvoláva prejavy preeklampsie.

V etiopatogenéze preeklampsie imunologickú teóriu podporujú viaceré fakty.

Výskyt preeklampsie u primigravidných je asi 5 – 6 % a u multipar iba 0,2 – 05 %.

Vyšší výskyt preeklampsie sa zistil aj u žien, ktoré otehotneli počas krátkej sexuálnej známosti alebo u tehotných multipar, ktoré zmenili partnera a v nasledujúcej gravidite sa u nich vyskytuje vyššie riziko vzniku preeklampsie v porovnaní s primigravidami. Ďalším faktom je častejší výskyt u tehotných, ktoré otehotneli po heterológnej inseminácii. Výhoda druhej gravidity s rovnakým partnerom je, že počas prvej gravidity sa vytvoria skrížené reagujúce imunoprotektívne faktory s dlhým prežívaním. Predpokladá sa, že plazma semien obsahuje antigény, ktoré sa neskôr nachádzajú v trofoblaste a sú spúšťače reťaze imunitných reakcií prostredníctvom imunitnej vaskulitídy. Imunitná vaskulitída spôsobí poškodenie choriodeciduy, čo má za následok uvoľnenia trombolastínu, fibrínu, fibrinogénu a aj vazoaktívnych mediátorov. Nárast koncentrácie tromboxánu A2 môže spôsobiť vazokonstrikciiu a intravaskulárnu koaguláciu. Pokles koncentrácie prostacyklínu vyvolá poškodenie buniek endotelu vzhľadom na jeho cytoprotektívny charakter.

Bez pochyb je preeklampsia spojená s prejavmi imunopatologických reakcií. Otázne ostáva, či imunologické abnormality sú príčinou alebo dôsledkom preeklampsie.

(Kolesárová, E., 2010)

9. Hypotéza o placentovej ischémii

V súčasnosti je najviac akceptovaná - Teória placentárnej ischémie (Redmen, Ch., Sargent, J., 2010) alebo obmedzenie prietoku uteroplacentárnym riečiskom, ktorá sústreďuje pozornosť na narušenie cirkulácie na úrovni uteroplacentárneho spojenia. K prvotnej poruche dochádza v placente, ktorá je pri nedostatočnej perfúzii arterií hypoperfundovaná s postihnutím placentárných endotelov.

Príčinou hypoperfúzie placenty je tzv. plytká nidácia (hniezdenie oplodneného vajíčka v maternici). Abnormality aa. spirales spôsobia zníženie uteroplacentového prietoku a následne vedú k ischémii. Jej dôsledkom je uvoľnenie presorických amínov, tkanivového tromboplastínu, rozvoju DIC, glomerulárnej endoteliozy, zvýšenej permeability kapilár pre vodu a jej následne vylučovanie do interstícia, ktoré vedú k úplnému rozvoju ochorenia.

Dá sa vysvetliť nasledovne, počas fyziologického tehotenstva narastá prietok krvi cez uteroplacentárne riečisko. V dôsledku fyziologických, štrukturálnych a funkčných zmien uteroplacentárneho ciev dochádza k zníženiu ich vaskulárnej rezistencie, čo je spôsobené poklesom tvorby elastínu v tunica muscularis steny cievy. Dochádza tak k zmene nízko rezistentných ciev typu (high flow – high velocity vessels), teda ciev s vysokou systolickou rýchlosťou a veľkým diastolickým prietokovým objemom, ktoré vytvárajú optimálne podmienky pre zvýšený prietok tehotnej maternice okysličenou krvou. Zníženie odporu ciev s následným vzostupom diastolickej rýchlosti a prietokového objemu krvi spôsobuje vysoká hladina steroidných hormónov placenty, množenie estrogénových a prostaglandínových receptorov v stene artérií maternice, ale hlavne fyziologická tvorba nových ciev v mieste placentárneho ložiska.

Pri preeklampsii sa v placentе zistili viaceré poruchy. Placenta je zdroj cirkulujúcich faktorov, ktoré sú rozhodujúce ako spúšťač ochorenia. Terminálne vetvenie a. uterina (aa. arcuate, aa. radiales a aa. spirales) vytvára uteroplacentárny cievny systém. Najdôležitejšiu a terminálnu časť uteroplacentárneho cirkulácie tvoria aa. spirales, kde dochádza k štrukturálnym zmenám počas celého tehotenstva.

V priebehu placentogenézy dochádza k infiltrácii týchto artérií a to proteolyticky aktívnym trofoblastom chóriových klkov. Trofoblastová invázia do endometria s následnou infiltráciou uteroplacentárnych ciev nastáva v dvoch fázach: v I. trimestri tehotenstva dochádza k fyziologickej erózii endometria (deciduálnej časti aa. spirales) následkom čoho sa tvorí lakunárna sieť s krvou matky a intervilóznym priestorom budúcej placenty. Aa. spirales si zachovávajú do 14. – 18. týždňa tehotenstva svoje typické zloženie s kontraktílnou svalovo-elastickou vrstvou. V II. trimestri tehotenstva sa aktivuje syncytiotrofoblast placenty, ktorý spôsobí hlbokú inváziu do deciduálne zmeneného endometria a infiltruje steny aa. spirales, čo naruší ich svalovo-elastickú vrstvu. Tieto artérie tak strácajú schopnosť vazokonstrikcie a menia sa na pasívne

dilatované cievy, ktoré sú bezodporové. Táto zmena aa. spirales na tzv. tehotenský typ tak vytvorí optimálne podmienky na zvýšený prísun krvi matky do intravilózných priestorov a tým aj vyšší prívod kyslíka a živín pre plod.

Za patologických podmienok, ak je nedostatočná fyziologická erózia steny aa. spirales trofoblastom placenty, zachovávajú si svoj pôvodný tonus a schopnosť kontrakcie. Je to spôsobené nízkou aktivitou trofoblastu alebo inými systémovými či lokálnymi príčinami. Dochádza k tzv. plytkej nidácii, kde trofoblast nedosahuje bazálnu deciduu, ale len endometriálnu (deciduálnu) časť aa. spirales a tak ich stena ne stráca svalové a elastické vlákna ako pri fyziologickom tehotenstve.

Následkom čoho vzniká objemová forma hypertenzie (pregnancy induced hypertension) ako výsledok nepomeru medzi zvýšeným objemom krvi a nedostatočne sa prispôsobivou kapacitou uteroplacentárneho riečiska. V cirkulácii placenty nastáva zvýšenie tlaku, čo vedie k hypoxii placenty. Prietok krvi placentou sa zníži a zníži sa aj prietok v intervilóznom priestore.

Následkom hypoperfúzie placenty vzniká generalizované poškodenie buniek endotelu koncových arteriol a kapilár.

Systémová endotelová dysfunkcia sa môže manifestovať v ktoromkoľvek orgánovom systéme, hlavne v obličkách, CNS, pečeni, krvnom obehú a v systéme krvného zrážania. Je prítomný vazospazmus a zvýšená periférna cievna rezistencia súvisiaca s cirkulujúcimi vazokonstrikčnými látkami typu noradrenalinu, endotelínu a tromboxánu. Je zvýšená senzitivita k angiotenzínu II, znížená hladina vazodilatačných látok (napr. prostacyklínu) a znížená produkcia NO. Zvýšená cievna permeabilita umožňuje vznik edémov a proteinúrii. Aktivácia systému krvného zrážania vedie k rozvoju disseminovanej intravaskulárnej koagulácii s agregáciou a deštrukciou trombocytov, zníženou hladinou prokoagulačných faktorov, prítomnosti produktov degradácie fibrínu a postihnutia jednotlivých orgánov mikrotrombami.

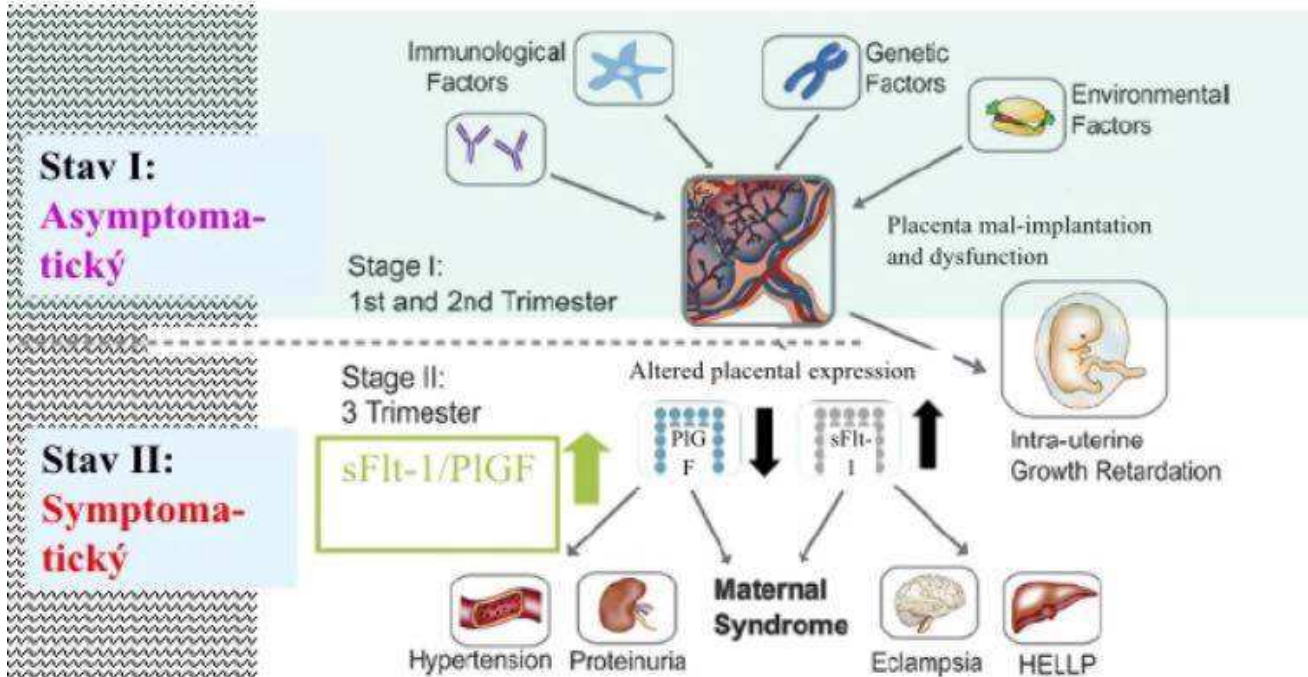
Ďalšie postihnutie placentárnych endotelov vedie k pokračujúcemu uvoľňovaniu cytotoxických faktorov so zhoršovaním placentárnej ischemie a progresiou preeklampsie. (Roztočil, A., 2008)

Ako bolo spomenuté, najviac sú postihnuté kapilárne štruktúry v glomeruloch obličiek.

Nastáva tak únik nízkomolekulárnych albumínov a rozvíja sa preeklampsia, v klinickom obraze s hypertenziou a proteinúriou. Následnou stratou albumínov močom vznikne hypoproteinémia, zníži sa onkotický tlak plazmy, čo spôsobí únik

plazmy do interstícia. Rozvinie sa tak kompletná preeklampsia s hypertenziou, proteinúriou a edémami. (Kolesárová, E., 2010)

Obrázok č. 1. Klinické a patologické rysy preeklampsie (Verlohren, S., Herraiz, I., et al., 2012)



10. Porucha hemokoagulácie

Ďalším faktorom, ktorý potenciálne vedie k vzniku preeklampsie je hyperkoagulačný stav pri fyziologickom tehotenstve. Potvrďuje to narušenie rovnováhy medzi fibrinolýzou a koaguláciou v neskoršom vývoji tehotenstva. Štúdie ukázali, že u žien s preeklampiou sa zvyšuje expresia prokoagulačných proteínov (tkanivový aktivátor plazminogénu, von Willebrandov faktor, homocysteín, fibronektín a trombomodulín) a znižujú koncentrácie antikoagulačných proteínov vrátane antitrombínu III, proteínov C a S. Interakcia medzi hyperkoagulačným stavom a dysfunkciou endotelu sa zdá byť komplexom, môžu stimulovať iné procesy, ktoré vyústia do poškodenia ciev. Zdá sa, že dysfunkcia a následná aktivácia buniek endotelu vedie k vylučovaniu prokoagulačných faktorov a k hyperkoagulačnému stavu. Naopak, vznik hyperkoagulačného stavu tehotnej pri nízkom prietoku placenty môže spôsobiť

depozíciu fibrínu a tvorbu zrazeniny, vedúcich k placentárnej ischémii a k vylúčeniu vazoaktívnych mediátorov. Niektoré hypotézy, podporujú štúdie, v ktorých sa porovnávajú ženy s anamnézou fyziologického tehotenstva a ženy s anamnézou preeklampsie. Ženy s preeklampiou sú rezistentné na aktivovaný proteín C, majú deficit proteínu S, zvýšené koncentrácie antikardiolipínových látok, faktora V Leiden a hyperhomocysteinémiu. Zvýšené koncentrácie prokoagulačných faktorov, hlavne homocysteínu a tkanivového aktivátora plazminogénu, sú spájané s vyšším rizikom srdcovocievnych chorôb u týchto žien.

Rezistencia na antikoagulačnú aktivitu aktivovaného proteínu C je spôsobená aj následkom mutácie génu pre faktor V Leiden, čo môže byť genetickou príčinou trombofílie u žien s preeklampiou. (Kolesárová, E., 2010)

3.6. Klinický obraz, priebeh a vývoj preeklampsie

Proteinúria pri preeklampsii

Prvé prejavy proteinúrie pri bežnom ambulantnom screeningu časovo súvisia s prvým zvýšením tlaku krvi. Často sú to len stopy bielkovín, ktoré môžu v pokoji na lôžku vymiznúť. Počas dennej aktivity vo vzpriamenej polohe tehotnej sa krvný tlak fixuje na vyššej úrovni a proteinúria pretrváva. Zo začiatku jej denné množstvo nepresahuje 0,5 – 1 g. Neskôr dochádza ku kolísaniu vylučovaného množstva proteínov, ktoré naznačuje, že stupeň proteinúrie súvisí so zmenami renálnej vazokonstrikcie. V ďalšom priebehu gravidity sa proteinúria zhoršuje najčastejšie v súvislosti so stúpaním tlaku krvi. V ťažkých prípadoch môžu straty dosiahnuť extrémne hodnoty 15 – 30 g/24 hod. Tieto straty sú často sprevádzané nefrotickým syndrómom. Čo sa týka kvality vylučovaných proteínov, môžeme povedať, že so stúpajúcim množstvom vylučovaných proteínov stúpa zastúpenie makromolekulových proteínov. Pri ťažkých preeklampiách s najväčšími stratami proteínov nachádzame v moči molekuly alfa-2-makroglobulínu s molekulárnou hmotnosťou 820 000 a imunoglobulín M s molekulárnou hmotnosťou 1 000 000. (Roztočil, A., 2008)

Edém ako symptóm preeklampsie

„Výskyt edému u preeklampsie sa už nezaraďuje medzi diagnostické kritéria, boli vylúčené, pre ich nízku špecifickosť. (pretože u veľa tehotných žien s edémami nebola zistená preeklampsia)“. (ESH/ESC, 2013)

Klinický obraz hroziacej eklampsie

Eklamptickému záchvatu predchádzajú niektoré príznaky, ktoré umožňujú predvídať hroziace nebezpečenstvo. Sú to bolesti hlavy, pocit úzkosti, psychický a motorický nepokoj, hyperreflexia, poruchy videnia (zahmlenie pred očami, diplopia až slepota), náhly opuch tváre, prudká epigastrická bolesť, zvracanie, svrbenie v okolí nosa. Vylučovanie moču klesá, tlak krvi stúpa. Ak pacientka močí, moč je hustá a má vysokú koncentráciu bielkovín. Symptóm epigastrickej bolesti môže pripomínať mylne diagnózu napr. akútnej pankreatitídy. (Kahn, A., Solomon, W., et al., 2001)

Klinický obraz eklampsie

Eklamptické kŕče sa popisujú ako kŕče tónicko – klonické, po ktorých nasleduje hlboké bezvedomie. Začiatok záchvatu sa vyznačuje malými záškľbmi tvárového svalstva poprípade aj malými záškľbmi horných končatín. Táto fáza trvá niekoľko sekúnd. Tonicke kŕče celého tela trvajú asi 20 - 30 sekúnd, spôsobia, že žena nemôže dýchať, dusí sa a je cyanotická v tvári. Po fáze tónických kŕčov nasledujú kŕče klonické, ktoré môžu trvať niekoľko minút. Kŕče vystrieda hlboké bezvedomie môže trvať niekoľko minút až hodín. Záchvaty sa môžu opakovať. (Kahn, A., Solomon, W., et al., 2001)

Diferenciálna diagnóza eklampsie - Kŕče pri eklampsii sú nešpecifické, preto pri diagnóze je často ťažké sa rozhodnúť, či boli kŕče eklamptického pôvodu alebo iného. Pri diferenčnej diagnostike prichádzajú do úvahy kŕče epileptické, kŕče vyvolané mozgovým krvácaním, spazmy mozgových ciev

pri hypertenznej kríze, kŕče pri mozgovom tumore alebo mozgová trombóza. Ďalej to môžu byť kŕče u diabetičiek pri inzulínovej hypoglykémii, intoxikácii vodou a intoxikácii inej.

Diagnóza preeklampsie je pomerne jasná, ak chorá bola hospitalizovaná už dlhšiu dobu a to s diagnózou EPH gestóza (preeklampsia). S určitou pravdepodobnosťou sa dá u nej vylúčiť iné základné ochorenie, ako napr. epilepsia alebo chronická hypertenzná choroba, ktorá by odôvodňovala podozrenie na hypertenznú encefalopatiu.

Diagnóza je zložitejšia ak ide o diabetičku liečenú inzulínom. Pri kóme môžeme diagnózu rozhodnúť jednak anamnesticky (hypoglykemická kóma nasleduje po podaní inzulínu pri nedostatočnom príjme potravy) a jednak podaním hypertonickej glukózy. Ak ide o hypoglykemickú kómu, pacientka sa po podaní hypertonickej glukózy z bezvedomia rýchlo preberie. Chýbanie bielkovín a cukru v moči a normálny krvný tlak hovorí tiež skôr o hypoglykemických kŕčoch.

Všeobecne platí pravidlo, ak diagnóza nie je jasná, má byť každý záchvat kŕčov u tehotnej považovaný za eklampsiu a podľa toho liečený. (Kahn, A., Solomon, W., et al., 2001)

Morfologické zmeny obličiek pri preeklampsii

Preeklampsia je sprevádzaná zmenami morfológie glomerulov napr. zväčšenie glomerulov, zúženie až obliterácia lumenu glomerulárnych kapilár a zhrubnutie bazálnej membrány (BM) kapilár. Tieto zmeny po pôrode miznú.

Na podklade uvedených morfológických zmien bol navrhnutý termín glomerulárna kapilárna endotelióza

. Typické zmeny nemusia vždy postihnúť všetky glomeruly súčasne. Ak sa hypertenzia a proteinúria objaví v III. trimestri, nemusí ešte byť prejavom preeklampsie, ale prejavom chronického ochorenia obličiek. V dif. dg. by rozhodlo vyšetrenie optickou a elektrónovou mikroskopiou väčšieho počtu glomerulov.

Výsledkom týchto zmien je pokles (asi o 25%) glomerulárnej filtrácie a prietoku krvi obličkami, čo spôsobuje pokles filtračnej frakcie. Pri fyziologickom tehotenstve renálna funkcia stúpa o 35 – 50 %. Dôležitým markerom preeklampsie je hyperurikémia, ktorý vzniká následkom poklesu klírensu urátov.

Aj je poškodenie renálnej funkcie veľké dochádza k poklesu tvorby moču, vzniká oligúria až anúria. Zriedkavo môže vzniknúť akútna tubulárna alebo kortikálna nekróza.

Proteinúria vzniká ako výsledok poškodenia BM glomerulov a zníženia spätnej resorpcie bielkovín v tubuloch.

Preeklampsia často asocjuje s hypokalcóriou, naopak vo fyziologickom tehotenstve sa popisuje zvýšené vylučovanie vápnika. Je znížená koncentrácia 1,25-dihydroxyvitamínu D a zvýšená koncentrácia parathyroidného hormónu v plazme.

(Sabaratman, A., 2013)

Morfologické zmeny pečene pri preeklampsii

V tkanive pečene môžeme nájsť periportálne krvácanie, vznikajúce dôsledkom prudkého vzostupu krvného tlaku v sinusoidách. Neskôr sa do hemoragického ložiska ukladá fibrín so vznikom hemoragického infarktu. Ďalej môžeme v tkanive pečene nájsť trombózy v kapilárach, fibrínové trombózy v arteriolách, trombózy periportálnych vén a zakrvácanie do spojivového tkaniva portálneho systému.

Ischemické infarkty je možné nájsť u 40 % pitvaných žien s eklampiou a asi u 16 % pitvaných žien s preeklampiou. Vznikajú za niekoľko hodín po hemorágiách v dôsledku spazmu arteriol, ktoré boli predtým dilatované. (Sabaratman, A., 2013)

Morfologické zmeny placenty pri preeklampsii

• *Hmotnosť placenty*

Na podklade mnohých štúdií môžeme urobiť nasledovné závery o vzťahu medzi preeklampiou a hmotnosťou placenty:

1. Hmotnosť placenty prvorodičiek, ktoré porodili do termínu je rovnaká pri preeklampsii a aj pri fyziologickom tehotenstve.
2. Tehotné, ktoré porodili medzi 28. a 37. týždňom a mali preeklampiou, majú placenty výrazne menšie, čo sa týka hmotnosti a povrchu v porovnaní so ženami s normálnym priebehom gravidity.
3. Placenty diabetičiek a pri viacpočetnej gravidite sa hmotnosťou nelíšia pri

preeklampsii a pri fyziologických graviditách. (Sabaratman, A., 2013)

- ***Makroskopický vzhľad placenty pri preeklampsii***

U väčšiny tehotných po ťažkej forme preeklampsii a po eklampsii nájdeme povrch placenty pokrytý menším alebo väčším množstvom infarktov. Niektoré majú belavo žltú farbu a vyskytujú sa hlavne na okraji placenty, iné infarkty sú tmavočervenej farby a na čerstvo porodenej placente unikajú pozornosti. Staršie červené infarkty strácajú tmavočervenú farbu, blednú a po pôrode majú ružovú farbu. Niekedy okrem infarktov môžeme nájsť aj ložiská hemorágií.

Biele, anemické infarkty na okraji placenty sú považované ako dôsledok obliterujúcej endarteritídy ciev plodu a sú prítomné na konci gravidity takmer v každej placente.

Príčinou hemoragických infarktov je porucha uteroplacentárnej cirkulácie. (Sibai, B. M., 1991)

- ***Mikroskopické zmeny v placente pri preeklampsii***

Placenta je orgán, ktorého život trvá v priemere 9 mesiacov a preto nie je prekvapením, že na konci gravidity sa na nej začínajú objavovať príznaky starnutia a degenerácie. Do intervilózneho priestoru sa ukladá fibrín. BM kapilár hrubne, kapiláry sa zužujú až sa niektoré úplne uzatvoria. Malé klky dôsledkom anémie nekrotizujú. Vo väčších klkoch retikulárne spojivové tkanivo kolagenizuje a klky sa fibrózne menia. Stenčuje sa vrstva syncytiotrofoblastu. Jadrá sa zhlukujú, degenerujú až úplne miznú. Na povrchu klkov proliferuje cytotrofoblast v podobe výrastkov a pupeňov.

Ak tieto fyziologické zmeny starnutia nájdeme 5 – 6 týždňov pred termínom pôrodu,

hovoríme o predčasnom dozrievaní placenty, čo je veľmi častý jav pri preeklampsii.

Vo všeobecnosti, môžeme povedať, že čím závažnejšie a dlhšie trvajúce sú príznaky preeklampsie, tým častejšie nachádzame fibrózu klkov a tým je viac fibrínu v intervilózných priestoroch. Zhlukovanie jadier, ich degenerácia a syncyriálne výrastky a pupene sa vyskytujú skôr u ľahších foriem preeklampsie. Pri ťažších formách sa vyskytuje fibróza klkov a masívne ukladanie fibrínu do intervilózných priestorov. (Vedra, B., 1982)

- ***Zmeny uteroplacentárnych artérií***

Koncom fyziologickej gravidity sa začínajú rozširovať uteroplacentárne artérie, ktoré prinášajú krv do intervilózných priestorov. Rozšírenie začína už na radiálnych artériách, ktoré prechádzajú decíduou a ústia do intervilózných priestorov.

Morfologicky je táto dilatácia spôsobená zmenou architektúry cievnej steny aa. spirales. Stena týchto artérií je retrográdne infiltrovaná endovaskulárnym trofoblastom. Infiltrácia trofoblastu zasahuje až do radiálnych artérií v myometriu. Svalové a elastické vlákna sú postupne nahradzované proliferujúcim fibróznym tkanivom. Takto narušené cievy sa postupne dilatujú, tým že sa zníži cievny odpor a zlepši prietok krvi do intervilózných priestorov. Tieto zmeny sú veľmi prospešné, zaisťujú lepšie zásobenie plodu.

U preeklampsie tieto zmeny zasahujú len do deciduálnej časti a myometrálny úsek radiálnych artérií ostáva bez vyššie uvedených cievnych zmien. Priesvit ciev v myometrálnnej časti pri preeklampsii je asi polovičný v porovnaní s fyziologickou graviditou.

Tieto zmeny nie sú špecifické pre preeklampsiu. Boli pozorované aj pri vývojovej retardácii plodu u normotenzných gravidítach a u normotenzných diabetičiek.

Ďalšia typická zmena pri preeklampsii je akútna ateroskleróza, ktorá postihuje malé bazálne artérie zásobujúce okolité oblasti myometria a decidui. Sú postihnuté len tie cievy, ktoré neboli postihnuté trofoblastickou inváziou a nestratili svoje svalové a elastické vlákna.

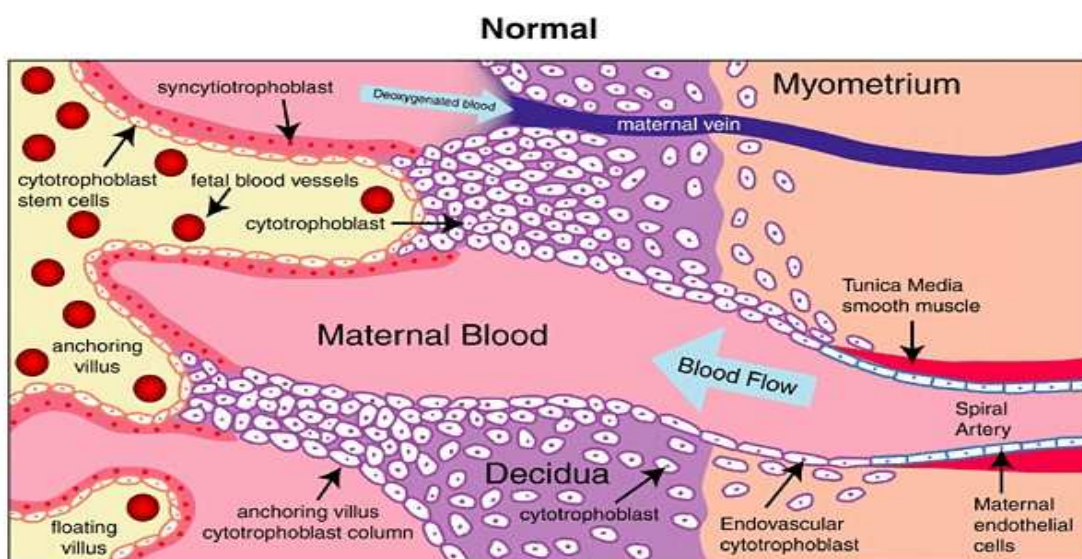
Akútna ateroskleróza je charakterizovaná fibrinoidnou nekrózou média, proliferáciou myointimálnych buniek a infiltráciou cievnej steny malými mononukleárnymi bunkami. Neskôr stena ciev je presiaknutá morfológickými zložkami plazmy a nakoniec je infiltrovaná lipofágmi.

V stene ciev s artériosklerózou je možné imunofluorescenčne dokázať imunoglobulíny G, M, A, čo dokazuje podľa niektorých autorov, že ide o imunitný mechanizmus vzniku tohto poškodenia.

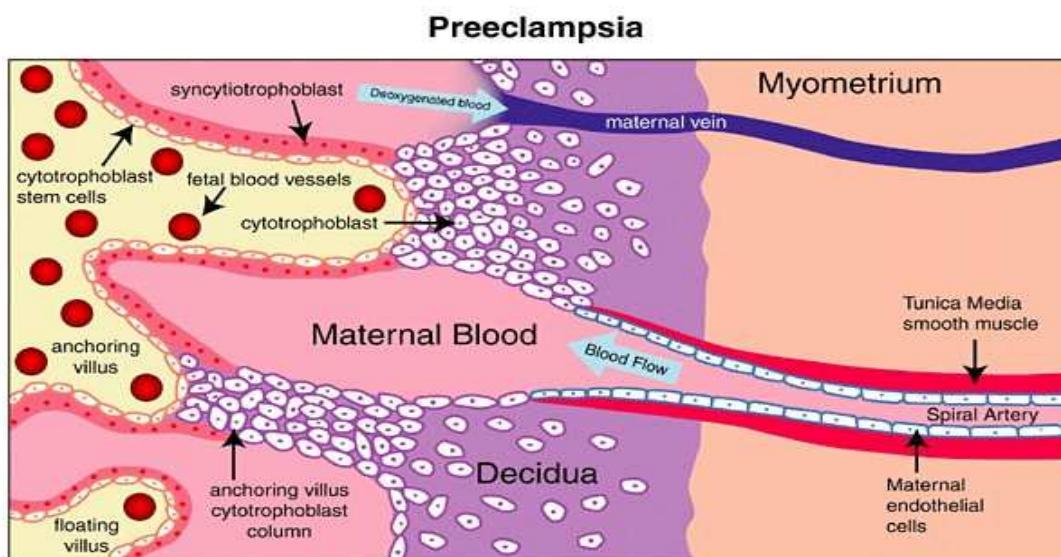
Táto akútna ateroskleróza, nazývaná aj ako ateróza alebo nekrotizujúca artériopatia je pravdepodobne vyvolávaná akútnymi spazmami artérií. Môže byť komplikovaná intramurálnou depozíciou fibrínu a okluzívnou trombózou, ktorá vedie k vzniku infarktu. Dôsledkom všetkých týchto zmien vzniká ischémia placenty.

(Sabaratman, A., 2013)

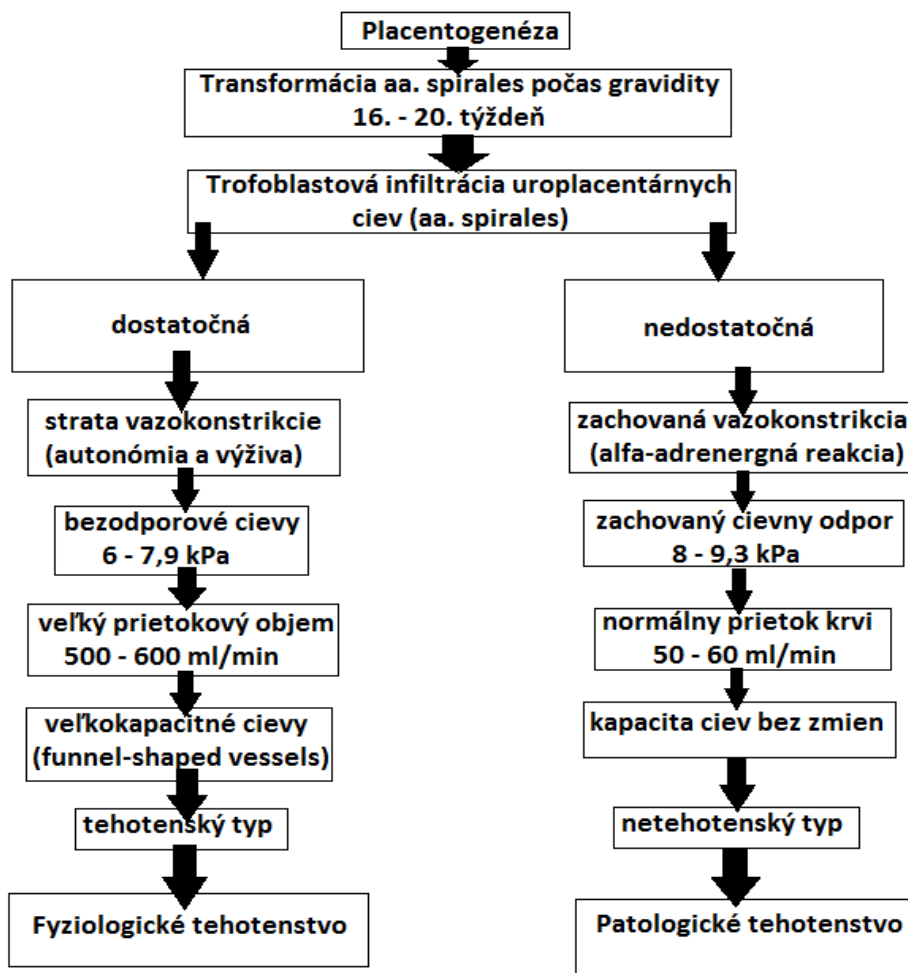
Obrázok č. 2. Zmeny uteroplacentárnych ciev pri fyziologickom tehotenstve
(Karumanchi, S. A., 2010)



Obrázok č. 3. Zmeny uteroplacentárnych ciev pri preeklampsii
(Karumanchi, S. A., 2010)



Tabuľka č. 6. Placentogéza, uteroplacentárna cirkulácia
(Rusňák, I., Štencl, J., a spol., 2000)



- **Zmeny v kardiovaskulárnom systéme pri preeklampsii**

Väčšinou nie je ovplyvnený preeklampsiou. Preeklampsia môže byť komplikovaná kardiálnou dekompenzáciou, ale to na podklade preexistujúceho ochorenia srdca (pri poškodení ľavej komory u žien s preeklampsiou sú výrazne zvýšené hladiny atriálnych nátriuretických peptidov). (Taylor, N., Roberts, M., 2014)

- **Zmeny v hemokoagulačnom systéme pri preeklampsii**

Najčastejším hematologickým nálezom pri preeklampsii je trombocytopenia. Zvýšené bývajú hladiny fibrín degradačných produktov. Popisuje sa aj nárast hladiny antitrombínu III v plazme a zvýšená hladina bunkového fibronektínu ako znak poškodeného endotelu.

Počet trombocytov pod 100 000/mm³ naznačuje pokročilé ochorenie. Ich počet však môže počas gravidity klesať, čo môže zvyšovať riziko krvácania.

Následkom adhérencie a aktivácie trombocytov dochádza k poškodeniu endotelu

hypoxiou a oxidačným stresom, čím sa aktivuje hemokoagulačný proces. Závažnými komplikáciami preeklampsie sú DIC, tromboembolická choroba a trombotická trombocytopenická purpura. (Belfort, A., Thornton, S., 2002)

- **Zmeny v centrálnom nervovom systéme pri preeklampsii**

Eklampsia, ťažká forma preeklampsie, s vysokým rizikom ohrozenia matky aj plodu. Ide o generalizovaný záchvat tonicko - klonických kŕčov alebo aj bezvedomie bez kŕčov, ktoré môže prejsť až do hlbokoj kómy.

U žien s preeklampiou sa zistili rôzne patologické zmeny v mozgu (krvácanie, petéchie, vaskulopatie, fibrinoidné nekrózy, ischemické poškodenie mozgu a mikroinfarkty), no u niektorých bol nález normálny.

Pri vzniku eklampsie má dôležitú úlohu koagulopatia s ukladaním fibrínových depozít a hypertenzná encefalopatia, no jej patogenéza zostáva otázná. (Belfort, A., Thornton, S., 2002)

3.7. Diagnostika

Je prekvapením, že dodnes nie je navrhnutý, ani jeden diagnostický postup vyšetrení, ktorý by poskytoval špecifickú a spoľahlivú diagnostiku preeklampsie v dostatočnom predstihu pred klinickými prejavmi. Ďalším nedostatkom v rámci diagnostiky je chudobná predpoveď, u ktorej ženy sa vyvinie preeklampsie a tiež aké sú nepriaznivé následky spojené s preeklampiou.

Diagnostickými kritériami je výskyt hypertenzie a proteinúrie. Podľa jej času manifestácie môže byť skorá (pred 34. týždňom tehotenstva) alebo neskorá forma (po 34. týždni tehotenstva).

Poznáme 3 hlavné oblasti včasnej diagnostiky:

- 1. Detailná lekárska anamnéza**

- 2. Sledovanie biofyzikálnych parametrov:**

- Meranie krvného tlaku
- Dopplerovská sonografia (II. trimester) – sleduje sa uteroplacentárne a fetoplacentárne riečisko, hodnotí sa prietok krvi artérii (a. uterina, a. umbilicalis, a. cerebri media)

a vén (v. umbilicalis, ductus venosus). Patologickým nálezom môže byť zmena indexu pulzatility a. uterina, perzistencia protodiastolického zárezu (zvyšuje riziko preeklampsie až 68x).

3. Laboratórna diagnostika

- Podľa gestačného týždňa

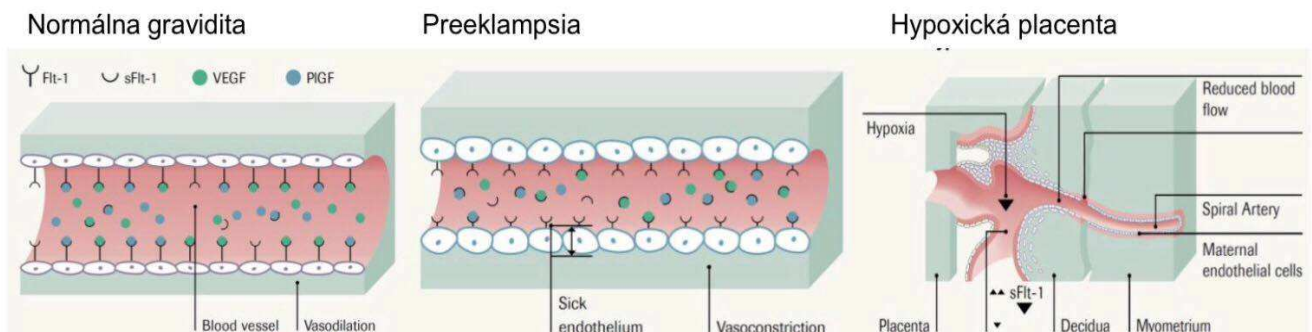
I. trimester, II. trimester, I. + II. trimester

- Podľa charakteru parametrov
 - *pro-angiogénne faktory*
 - *anti-angiogénne faktory*
 - *enzýmy, hormóny, vitamíny a ostatné*

Biomarkery ,úzko spojené s funkciou placenty v gravidite, sú dva dôležité proteíny:

- **Pro-angiogénny ľudský placentárny rastový faktor (PLGF)**
- **Anti-angiogénny solubilný receptor tyrozínkinázového typu 1 (sFlt-1), známy aj ako VEGF receptor 1**

Obrázok č. 4. Nerovnováha sFlt-1 a PLGF pri preeklampsii (Powe et al., 2011)



Výpočet ich pomeru v krvi matky umožňuje odhaliť zvýšené riziko preeklampsie. Pri preeklampsii je narušená rovnováha medzi pro-angiogénnymi (PLGF) a anti-angiogénnymi faktormi (sFlt-1). V laboratórnej diagnostike sa využíva to, že ich nález je prítomný nielen v priebehu klinickej manifestácie preeklampsie, ale aj skôr, 5 – 6 týždňov pred jej objavením.

PLGF (placental growth factor) je pro-angiogénna molekula, ktorá je členom rodiny vaskulárnych endotelových rastových faktorov (VEGF). Je potrebná pre normálnu

funkciu buniek endotelu. Podporuje tvorbu nových ciev z už existujúcich – základ pre úspešné tehotenstvo. Stanovuje sa aj samostatne v moči ako doplnok výpočtu pomeru PLGF a sFlt-1.

sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinasa-1) solubilná tyrozínkináza proteínovej povahy je anti-angiogénna molekula, známa ako receptor VEGF-1, zastavuje aktivitu PLGF (zabraňuje rastu endotelových buniek.) (Krčmáriková, J., 2013)

Pri normálnom priebehu tehotenstva sú obidva faktory v rovnováhe. Hladina faktora PLGF narastá v priebehu prvých dvoch trimestroch a klesá na konci gravidity. Hladiny faktora sFlt-1 počas gravidity sa nemenia a zvyšujú sa na konci gravidity.

Pri preeklampsii je nerovnováha (nepomer) sérových hladín PLGF a sFlt-1, čím sa môže odlíšiť normálna gravidita od preeklampsie. U žien s preeklampiou koncentrácia sFlt-1 je vyššia a koncentrácia PLGF nižšia (je možné ich zachytiť cca 5 týždňov pred nástupom preeklampsie).

Zvyšujúcou sa nerovnováhou pro- a anti-angiogénnych faktorov stúpa riziko preeklampsie.

Vysoko rizikové tehotné ženy s hroziacim vývojom preeklampsie sú:

1. **Symptomatické** tehotné

- s opakovanými hodnotami tlaku krvi nad 140/90 mm Hg
- s proteinúriou nad 0,3g/24 hod.
- a prítomnosť aspoň jedného znaku – novovzniknutá bolesť hlavy alebo poruchy zraku, nauzea a zvracanie, epigastrická bolesť, trombocytopenia $< 100 \times 10^9/l$, zvýšenie pečeňových enzýmov (ALT, AST), oligúria $< 100 \text{ ml}/24 \text{ hod.}$, pľúcny edém

2. **Asymptomatické** tehotné s pozitívnym skríningom na preeklampiю v I. trimestri tehotenstva

Ďalším skúmaným markerom preeklampsie je placentárny proteín 13 (PP13). Jeho hodnoty boli zistené v I. trimestri znížené, naopak v II. a III. trimestri zvýšené. Produkuje ho placenta a je vylučovaný do cirkulácie matky.

Predmetom výskumu sú aj zvýšené hladiny vitamínu D (25-hydroxicholekalciferolu) v obehu nad 37,5 nmol/l u matky v I. trimestri 5x zvyšuje riziko rozvoja preeklampsie. (Dobáková, M., 2012)

3.8. Komplikácie

Komplikácie u preeklampsie sa najčastejšie vyskytujú pri jej ťažkých formách, ktoré výrazne zvyšujú riziko pre matku a plod.

Patrí sem:

- **eklampsia** a jej najťažšia forma HELLP syndróm
- **DIC** s vyústením do generalizovaného krvácania
- **abrupcia placenty**
- **mozgové krvácanie**
- **poškodenie obličiek**
- **ruptúra pečene** (následok veľkých subkapsulárnych hematómov)
- **edém pľúc** (v dôsledku srdcovej insuficiencie) (Šihlová, L., 2006)

Eklampsia je záchvatovitý, kŕčovitý stav končiaci sa až bezvedomím. Vzniká dôsledkom neliečenej alebo nedostatočne liečenej preeklampsie. Ide o najzávažnejšiu komplikáciu, ktorá ohrozuje život matky aj novorodenca.

Následkom endotelovej dysfunkcie vzniká edém, mikrokrvácanie do parenchýmu mozgu a mikrotrobotizácia jeho ciev. Na podklade týchto patologických zmien vznikajú príznaky zvýšenej reflexnej dráždivosti a zvýšený intrakraniálny tlak spôsobí bolesti hlavy, poruchy zraku a zvracanie. Ak hyperreflexia prejde do kŕčovitého záchvatu, hovoríme o eklampsii. Označuje každý stav medzi 20. týždňom tehotenstva a koncom 6. týždňa po pôrode, u ktorého sa vyskytne aspoň jeden záchvat kŕčov alebo bezvedomie.

Záchvat má 4 fázy. 1. Aura – bolesť hlavy, závraty, úzkosť, bolesť v epigastriu. 2. Fáza tónických kŕčov – trvá 20 -30 sekúnd. Postihnuté sú skoro všetky priečne pruhované svaly, aj žuvacie. Prítomný opistotonus, žena má apnoe. 3. Fáza klonických kŕčov – začínajú na tvári, pokračujú na končatiny. 4. Kóma – stav hlbokého bezvedomia s hyporeflexiou a s rozšírením zreníc. Trvá niekoľko minút. Vznik záchvatu podmieňuje zvýšenie krvného tlaku. Po jeho skončení nastáva hyperventilácia ako kompenzácia respiračnej a metabolickej alkalózy. Záchvaty sa môžu opakovať až splývať – status eclampticus. Ak sa eklampsia vyskytuje bez kŕčov - *eclampsia sine*

eclampsia tkz. tichá eklampsia, kde po prudkých bolestiach hlavy nasleduje bezvedomie. Vzácnu formou je aj eklampsia bez hypertenzie.

Preeklampsia spojená s trombocytopéniou a zvýšením pečeňových enzýmov predstavuje **HELLP syndróm**. Jeho výskyt je asi 2 - 12 % z prípadov preeklampií, najčastejšie sa vyskytuje v 36. týždni, 70 % pred pôrodom a 30 % po pôrode. Ak sa vyskytuje počas tehotenstva je predčasné ukončenie tehotenstva jedinou liečbou, preto je veľmi dôležité sledovanie trombocytov a pečeňových enzýmov v rámci laboratórnych vyšetrení u tehotných s preeklampiou.

- **H** - Hemolysis – hemolýza (koncentrácia bilirubínu nad 20 $\mu\text{mol/l}$)
- **E** - Elevated - elevácia
- **L** - Liver enzymes - pečeňových enzýmov (hlavne AST na dvojnásobok)
- **L** - Low – nízka
- **P** - Platelets - hladina trombocytov – trombocytopénia pod 100×10^9 na liter (Belfort, A., Thornton, S., 2002)

Môže sa vyskytovať aj bez hemolýzy (EELP syndróm) alebo bez zníženia hladiny trombocytov (HEL syndróm). Pri HEELP syndróme dochádza k aktivácii a zhlukovaniu trombocytov, čím sa naruší endotel malých ciev. Následkom aktivácie trombocytov sa uvoľní tromboxán A2 a serotonín, ktoré spôsobia vazokonstrikciu. Ďalej sa trombocyty aglutinujú a agregujú. Hemolýza je vysvetľovaná ako mikroangiopatická hemolytická anémia, poškodenie pečene alebo ako fokálna parenchýmová nekróza. V klinickom obraze sa stretáme s príznakmi ako nevoľnosť, únava, zvracanie, bolesť v pravom hypochondriu, nárast hmotnosti a môžu byť aj edémy. (Roztočil, A., 2008)

V súvislosti s preeklampiou a HELLP syndrómom dochádza aj k poruchám koagulácie. Pod pojmom **DIC** rozumieme prítomnosť mnohopočetných trombov v terminálnej cirkulácii, tj. v arteriolách, kapilárach a venulách. Aktivácia, adherencia trombocytov a endotelová dysfunkcia počas gravidity vedú k agregácii trombocytov a k vzniku mikrotrombov.

Ďalšou komplikáciou je **konzumpatívna koagulopatia**. Vyznačuje sa trombocytopéniou, zníženou hladinou fibrinogénu, zvýšenou hladinou degradačných produktov fibrínu, predĺženým parciálnym protrombínovým časom a zvýšená hladina antitrombínu III.

Abrupcia alebo predčasné odlúčenie normálne nasadajúcej placenty nie je typické pre preeklampsiu, ale patrí medzi ďalšie komplikácie. V klinickom obraze sa objavuje prudká bolesť v bruchu, palpačná bolestivosť, nápadne tvrdá maternica, nehmatné malé časti plodu, príznaky šoku u tehotnej, studený pot, pocit úzkosti, zrýchlený pulz, tlak krvi na hranici šokových hodnôt. Krv vytekajúca z pošvy je tmavá. Krvácanie však nemusí byť vždy prítomné.

Mozgové krvácanie najčastejšie súvisí s náhlym zvýšením krvného tlaku pri ťažkej forme preeklampsie. Môže byť rôzneho rozsahu, od drobných petéchií až do vzniku veľkého hematómu, ktoré sú najčastejšou príčinou smrti pri preeklampsii.

Poškodenie obličiek a to glomerulárna endotelióza je typická pre preeklampsiu. Vyznačuje sa poklesom prietoku krvi obličkami, znížením glomerulárnej filtrácie, čím sa znižuje filtračná frakcia, klírens solí kyseliny močovej a vyvíja sa hyperurikémia (dôležitý marker preeklampsie).

Poškodenie pečene nastáva tvorbou subkapsulárnych hemorágií a fibrínových trombov v sínusoidách, následkom ktorých vznikajú v pečeni ischemické nekrózy. Vo výnimočných prípadoch môže dôjsť k ruptúre puzdra a krv sa vyleje do peritoneálnej dutiny. Charakteristickým klinickým príznakom je prudká bolesť epigastria alebo bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, náhly cirkulačný kolaps, šok, peritoneálne dráždenie sprevádzané bolesťou v ramenách a leukocytóza.

Edém pľúc s cyanózou, tachykardiou a so znížením krvným tlakom sú klinickými príznakmi obehového zlyhania v priebehu eklamptického záchvatu pri ťažkých formách preeklampsie. (Belfort, A., Thornton, S., 2002)

3.9. Prevencia preeklampsie u žien

Síce pravidelné kontroly tehotných a kvalitná prenatálna starostlivosť nezabráni vzniku preeklampsie, zníži výskyt jej ťažkých foriem.

Súčasná prax na krátkodobú predikciu preeklampsie využíva stanovenie **pomeru sFlt-1 /PLGF**. Ak je pomer ≥ 85 , signalizuje, že tehotná trpí preeklampsiou. Ak sú hodnoty pomeru < 85 a ≥ 38 , predikcia rozvoja preeklampsie je počas nasledujúcich 4 týždňov. Hodnoty < 38 sú spojené s predikciou neprítomnosti preeklampsie najbližší týždeň. Pomer sFlt-1/PLGF umožňuje lekárom vyhnúť sa nepotrebné hospitalizácii matky s istotou vylúčenia preeklampsie minimálne na 1 týždeň. Tehotné sú tak chránené pred

stresom z intenzívneho monitoringu a z narušenia svojho spôsobu života pobytom v nemocnici. Taktiež sa znižujú tak náklady na nevyhnutnú starostlivosť. (Vlk, R., 2016)

Pri prevencii môžeme tiež uplatniť:

1. Substitúcia vápnika 1g/deň (znižuje riziko rozvoja preeklampsie u žien s vysokým rizikom a u žien s nízkym prívodom kalcia v potrave pod 600 mg/deň)
2. Suplementácia magnéziom alebo zinkom
3. Suplementácia železom s/bez folátov alebo pyridoxínom
4. Suplementácia antioxidantov – vitamíny C a E
5. Diéta obsahujúca viac než 80g bielkovín, obmedziť solenie a príjem tekutín (viac ako 2 litre za deň)
6. Úprava životosprávy – abstinencia alkoholu, pohyb, fajčenie
7. Nízka dávka kyseliny acetylsalicylovej (75-81 mg denne)
8. Dostatočný odpočinok v horizontálnej polohe na ľavom boku (uľahčenie žilového návratu z dolnej polovice tela, zníži sa tlak tehotnej maternice) (Marešová, P., 2014)

3.10. Manažment preeklampsie

Ak bola potvrdená diagnóza preeklampsie, najvhodnejšia terapia je vo forme pôrodu, čo je v tomto prípade vytúžený cieľ, pretože predstavuje jedinú liečbu pre toto ochorenie. Na prvom mieste pri terapii je vždy myslieť na bezpečnosť matky a na narodenie zdravého dieťa.

Manažment preeklampsie je postavený na princípe všeobecných opatrení (ide o monitoring stavu tehotnej, plodu a nefarmakologické postupy) a na farmakologickej liečbe. (Belfort, A., Thornton, S., 2002)

Monitoring stavu tehotnej a plodu

Keď sa klinické prejavy preeklampsie objavia už na začiatku tehotenstva je potrebné dôkladné sledovanie tehotnej a plodu. Monitoring u matky má 2 hlavné ciele a to včasné rozpoznanie ochorenia a sledovanie jeho vývoja, aby sa predišlo vzniku komplikácií u matky.

Manažment preeklampsie sa riadi symptómami preeklampsie a laboratórnymi výsledkami.

Prejavy u preeklampsie musia spĺňať minimálne kritériá:

1. **Hypertenzia** (zachytená po 20.týždni gravidity), najčastejším príznakom u preeklampsie. Výnimkou je jej výskyt v prvej polovici (pred 20. týždňom) tehotenstva pri mola hydatisosa a neimúnnom hydropse plodu (často ťažký priebeh).
2. **Proteinúria** (> 300 mg/1 bielkovín/24 hod., alebo koncentrácia 1 g/l a viac, minimálne v 2 vzorkách moču zbieraných 6 hod).

Súčasná prax si pomáha predovšetkým laboratórnou diagnostikou, sleduje **pomer medzi sFlt-1/PLGF**, ktorý podporuje lekárov v presnej diagnostike, vedie k zlepšeniu výsledného stavu tehotnej a dieťaťa a zlepšuje klinický manažment (bráni omeškaniu diagnózy preeklampsie alebo zbytočným lekárskeým zákrokom).

Ak je pomer **nízky** (< **38**), preeklampsia sa vylúči na týždeň. Pacientka vyžaduje **manažment s nižšou intenzitou** – môže byť v starostlivosti obvodného gynekológa. Robí sa pravidelná týždňová kontrola rutínných testov, zahrňujú aj vyšetrenie proteinúrie a meranie krvného tlaku.

Ak je **vysoký** pomer (> **85**), signalizuje skorý nástup preeklampsie, vysokú pravdepodobnosť poškodenia placenty a vyššie riziko nepriaznivých komplikácií v gravidite. Tieto pacientky vyžadujú **manažment so zvýšenou intenzitou**. Pacientka je zaslaná do nemocnice vyššieho typu na monitoring: proteinúrie (denne), krvného tlaku (min. 4x denne), nasledujúce krvné testy 2 – 3x za týždeň (funkcia obličiek, elektrolyty, krvný obraz, bilirubín, transaminázy) + dostáva antihypertenzíva.

Hospitalizácia pacientky umožní vykonať jej dôkladnejšie vyšetrenie, lepšiu spoluprácu medzi pôrodníkom a internistom, zabezpečí jej dostatočný pokoj a lepšiu kontrolu nad jej tehotenstvom.

Ak ide o ťažké formy preeklampsie ako doplnkové vyšetrenie sa hodnotí očné pozadie (typické sú zmeny očného pozadia ako arteriolárne vazokonstrikcie, hemorágie a ischemické nekrózy, edém papily a slepota). Ďalej sú používané USG brušných orgánov, CT a EKG podľa potreby. (Vlk, R., 2016)

Medzi nefarmakologické postupy patrí pokoj fyzický a psychický na lôžku s polohovaním pacientky na ľavom boku, udržiavanie dobrej oxygenácie a pravidelná strava s dostatkom tekutín. (Roztočil, A., 2008)

Monitoring plodu

Zdravotný stav plodu sledujeme pomocou ultrasonografie, kde sa hodnotí **biometria** (umožňuje včasné zachytenie vzniku hypertrofie plodu), **dopplerovská flowmetria** (dokazuje poruchy fetoplacentárnej perfúzie) a **biofyzikálny profil** (hodnotí hmotnosť, dýchanie, pohyby plodu a množstvo plodovej vody) v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch. Non stress test (NST), oxitocínový záťažový test alebo kardiokografia môžu odhaliť hypoxiu plodu. Na včasnú diagnostiku sa využíva flowmetria, kde sa meria kvalita prietoku v cievach uteroplacentárne riečiska. Zmeny na uterinných cievach sa prejavia skôr ako na cievach plodu. Prvou zmenou zo strany plodu je nárast odporu v a. umbilicalis, ktorá je považovaná za tzv. screeningovú cievu. (Roztočil, A., 2008)

3.11. Liečba preeklampsie

Vzhľadom k tomu, že sa toto ochorenie rozvíja v 2. polovici gravidity, nie je na zmeny, ktoré ju sprevádzajú dostatočne adaptovaný organizmus matky, ani plod. Preto je cieľom liečby zabrániť celkovému zhoršeniu stavu matky a monitorovanie stavu fetoplacentárnej jednotky. (Widimský, J., 2003)

Liečbu preeklampsie môžeme rozdeliť do dvoch kategórií: liečba nefarmakologická (popísaná vyššie) a liečba farmakologická.

Cieľom farmakologickej liečby preeklampsie je upraviť tlak krvi na hodnoty bezpečné pre matku aj plod a predĺžiť tehotenstvo do optimálnej zrelosti plodu, pri zachovaní dostatočného uteroplacentárneho prietoku.

Možnosti farmakoterapie:

1. Lieky s účinkom hypotenzným

Antihypertenzívna liečba sa využíva s cieľom prevencie vzniku komplikácií zo strany matky (mozgové krvácanie, srdcové zlyhanie, abrupcia placenty), ak diastolický krvný tlak nebezpečne narastá (> 100 mm Hg). Je potrebné zdôrazniť, že nie je cieľom znížiť tlak na normálne hodnoty, pretože prudký pokles krvného tlaku by mohol predstavovať zníženie perfúzie v uteroplacentárnom riečisku a následný vznik hypoxie u plodu. Sú doplnkom liečby antikonvulzívnej pri eklampsii.

Kontraindikáciami v liečbe sú: inhibítory ACE , antagonisty receptorov pre angiotenzín II (pre možnosť intrauterinnej retardácie rastu plodu, oligohydramnii, renálneho poškodenia a smrti novorodenca) a diuretiká (znižujú prekrvenie placenty. Naopak, sú indikované pri opuchoch, pri rozvinutom edéme pľúc alebo mozgu).

- **Alfa-metyldopa** – Používa sa na liečbu ľahkej a stredne ťažkej formy preeklampsie. Považovaný za liek prvej voľby. Blokuje syntézu noradrenalínu, znižuje periférnu cievnu rezistenciu (bez ovplyvnenia rezistencie a. uterina a fetálnych artérií).
- **Beta-blokátory** – *metoprolol, atenolol a acebutolol* sú látky, ktoré blokujú väzbu katecholamínov na beta-receptory a tak tlmí vazokonstrikciu arteriol. V období organogenézy majú však teratogénny účinok (rastová retárdácia plodu, potrat, bradykardia a hypoglykémia u plodu), preto sú vhodné na liečbu hypertenzie až vo vyšších štádiách tehotenstva. *Labetalol* je antihypertenzívum druhej línie liečby, používaný pri stredne ťažkej forme preeklampsie.
- **Antagonisty vápnika** – Znižujú krvný tlak postupne a to periférnou vazodilatáciou. *Isradipín* sa využíva pri ľahkej a stredne ťažkej forme preeklampsie. *Nifedipín* je vhodný pri liečbe hypertenznej krízy aj pri ľahkých formách preeklampsie v menších dávkach. *Verapamil* vhodný na liečbu preeklampsie, alebo arytmií v II. a III. trimestri tehotenstva.
- **Hydrazinoftalazíny** majú priamy účinok na hladkú svalovinu stien arteriol a tým spôsobujú aj ich relaxáciu. Zvyšujú prietok koronárných artérií, obličiek a aj placenty.

2. Lieky s antikonvulzívnym účinkom

Používame v prípade hroziaceho eklamptického záchvatu alebo pri liečbe ťažkej formy preeklampsie, na zabránenie kŕčom a progresii ochorenia. Sú dva postupy liečby, podávajú sa buď lieky s protikŕčovým účinkom alebo tento účinok vychádza z útlmu CNS (sedatíva, hypnotiká a omamné látky).

- **Magnézium sulfát** – $MgSO_4$, predchádza vzniku eklamptických záchvatov a znižuje incidenciu abrupcie placenty.
- **Sedatíva** – *Benzodiazepíny* – *Diazepam* s účinkom antikonvulzívnym, myorelaxačným a anxiolytickým, vhodný na liečbu kŕčových stavov.

- **Barbituráty** – (*Dormiral inj.*) pôsobia ako protikŕčovú lieky svojim účinkom na CNS. Pôsobia aj na dýchací systém matky a plodu, preto sa podávajú len ako doplňujúca terapia pri neúspechu liečby s MgSO₄.
- **Morfín, meperidín** (*i.v.*) – omamné látky, používané pri neúspechu terapie s MgSO₄ alebo pri status eclampticus.

3. Lieky na osmotickú a onkotickú terapiu (*plazma expandery*)

Používané pri osmoterapii. Udržiavajú v krvnom obehú väčšie množstvo vody a tým odstraňujú hypovolémiu a hemokoncentráciu krvi pri ťažkých formách preeklampsie.

- **Manitol, Albumín, Hypertonická glukóza** (osmotické diuretikum)

4. Liečba akútnej hypertenzie

Indikáciou tejto liečby je stav, kedy sa u tehotnej s preeklampiou náhle výrazne zvýši krvný tlak. Liečba sa má začať ak diastolický krvný tlak presiahne hodnoty nad 110 mm Hg.

- **Hydrozinoftalazíny** (*dihydralazín*), **Labetalol, Nifedipín, Diazoxid** (vazodilatátor)

5. Liečba preeklampsie po pôrode

Terapia preeklampsie je v kompetencii internistov, ktorého návrhy je povinný pôrodník akceptovať. Liečba po skončení tehotenstva sa odráža od celkového stavu matky a od priebehu jej ochorenia, treba však mať na vedomí kojenie (lieky, ktoré užíva matka prechádzajú do mlieka).

Ak je krvný tlak stabilizovaný (nie je > ako 140/90 mm Hg) a proteinúria je < 2 g/24 hod. matka môže byť prepustená do domácej starostlivosti.

Matky s hypertenziou v tehotenstve vyžadujú:

- Pravidelné sledovanie, až do normalizácie všetkých sledovaných parametrov
- Komplexné interné vyšetrenie o 6 týždňov po pôrode
- Nefrologické vyšetrenie o 6 mesiacov po pôrode (zhodnotiť renálnu funkciu)

(Belfort, A., Thornton, S., 2002)

3.12. Ukončenie gravidity, indikácie

V prípade závažnej hypertenzie rezistentnej na liečbu, so zhoršením stavu matky a plodu by mal pôrod prebehnúť do 24 hodín bez ohľadu na gestačný vek matky a zrelosť pľúc plodu.

Dá sa povedať, že jedinou spoľahlivou liečebnou metódou ťažkej formy preeklampsie a eklampsie je ukončenie tehotenstva. Zásadne platí, že pri eklampsii je indikované ukončenie gravidity. Existuje výnimka, keď plod nie je ešte životaschopný, vtedy pôrodník musí zvážiť riziko matky, ak by sa pokúsil konzervatívnou liečbou predĺžiť graviditu.

V prípade vzniku preeklampsie pred 32. týždňom gravidity by sa malo zvážiť oddialenie pôrodu s ohľadom na nezrelosť plodu.

Bez odkladu by sa mali porodiť plody po 34. týždni gravidity alebo plody s dokázateľnou zrelosťou pľúc. Medzi 24. až 34. týždňom tehotenstva sa podávajú kortikosteroidy k urýchleniu zrenia pľúc (betametazon/dexametazon i.m.). U zrelých plodov je lepšie graviditu ukončiť indukciou vaginálneho pôrodu (nutné kontinuálne sledovanie kardiotonografie a pokračovať v antihypertenzívnej terapii).

Indukcia pôrodu je indikovaná ak je stav plodu dobrý a nie sú prítomné kontraindikácie k vaginálnemu vedeniu pôrodu (nízke cervix skóre, patologická poloha plodu, jeho veľká nezrelosť, placentárne poruchy) alebo ak ide o závažnú formu preeklampsie, je vhodné ukončiť graviditu cisárskym rezom. Vhodnejšia je celková alebo spinálna anestézia. (Roztočil, A., 2003)

Pôrod zvyšuje riziko ďalšieho záchvatu a protrahovaný pôrod zvyšuje riziko hypoxie plodu. U preeklampsie je znížená uteroplacentárna cirkulácia a hypertonus sprevádzajúce pôrodné kontrakcie zásobovanie krvi ešte zhoršuje.

Indikácie k ukončeniu tehotenstva zo strany plodu: intrauterinná rastová retardácia, oligohydramnion a akútna alebo chronická hypoxia plodu.

Indikácie k ukončeniu tehotenstva zo strany matky:

- Ťažká preeklampsia tlak krvi nad 160/110 mm Hg, proteinúria 5 g/24 hod. pri adekvátnej liečbe
- Oligúria pod 400 ml/24 hod.
- Iniciálne prodrómy eklampsie (cefalea, bolesť v epigastriu, poruchy videnia, zvracanie, hyperreflexia)

- Iniciálne alebo rozvinuté štádium pľúcneho edému
- Narastajúca proteinúria
- Zvýšenie pečeňových enzýmov
- Zvýšenie koncentrácie kyseliny močovej v sére alebo kreatinínu
- Abrupcia placenty
- Príznaky rozvoja DIC
- Syndróm HELLP
- Závažná retinopatia gravidarum
- Po stabilizácii eklamptického záchvatu alebo v následnej kóme
(Marešová, P., 2014)

4. Iné formy hypertenzných porúch v gravidite

4.1 Chronická hypertenzia

Ide o zvýšenie krvného tlaku na hodnoty vyššie ako **140/90** mm Hg, ktoré existovalo už **pred 20. týždňom** gravidity alebo ešte **pred otehotnením**, môže však pretrvávať **aj 12 týždňov po pôrode**. Delí sa na esenciálnu (primárna) a na sekundárnu.

Esenciálna (idiopatická) hypertenzia vytvára 90% chronickej hypertenzie v gravidite a zvyšných 10% sekundárna hypertenzia, ktorej príčiny môžu byť choroby obličiek (chronická glomerulonefritída a pyelonefritída, nefropatia, polycystické obličky, nefrolitiáza, renovaskulárne ochorenie), endokrinné poruchy (diabetes s mikroangiopatiou, tyreotoxikóza, Cushingov syndróm, feochromocytóm), kolagenózy (lupus erythematosus, sklerodermia) alebo vaskulárne ochorenia (koarktácia aorty).

Chronická hypertenzia, komplikujúca graviditu, sa v populácii tehotných vyskytuje 0,5 – 3 % a je klasifikovaná na nízkorizikovú a vysokorizikovú chronickú hypertenziu. Materské a fetálne riziká sú zvýšené ak vek matky > 40 rokov, trvanie hypertenzie > 15 rokov, krvný tlak > 160/110 mm Hg pred 20. týždňom gravidity, výskyt

preeklampsie v predchádzajúcom tehotenstve a ak je chronická hypertenzia spojená s diabetes, renálnym ochorením, kardiomyopatiou, koarktáciou aorty alebo s ochoreniami spojivových tkanív. (Wagner, L. K., 2004)

Ak je gravidita komplikovaná chronickou hypertenziou vzniká tak vyššie riziko vzniku superponovanej preeklampsie, abrupcie placenty alebo predčasného pôrodu, závisí to od závažnosti hypertenzie. U tehotných s hypertenziou, u ktorých neboli nájdené orgánové zmeny patria do skupiny nízko rizikových naopak ak sú prítomné (hypertrofia ľavej komory, ľahká proteinúria ako následok obličkového poškodenia, retinopatia) patria do vysokorizikovej skupiny žien a s tým spojené riziká ako superponovaná preeklampsia, kardiálne zlyhanie, mozgové krvácanie, akútne renálne zlyhanie, rozvoj DIC až smrť.

Liečba chronickej hypertenzie je podobná ako u preeklampsie. V rámci farmakologickej liečby sa najčastejšie používa dihydralazín a metyldopa. Pri nedostatočnom účinku možné aplikovať betablokátory (metoprolol) a antagonisty vápnika (nifedipín). (Marešová, P., 2014)

4.2 Preeklampsia superponovaná na chronickú hypertenziu

Ide o ochorenie, nazývané aj ako **nepravá gestóza**, definované vzostupom **systolického** krvného tlaku o **30 mm Hg** a **diastolického** o **15 mm Hg**, v **2. polovici gravidity**. Zvýšenie krvného tlaku väčšinou nasadá na už existujúcu chronickú hypertenziu v tehotenstve. Taktiež sa vyskytuje proteinúria buď ako nový príznak s hodnotami okolo 300 mg/d alebo trvalé straty proteínov v moči narastajú na hodnoty okolo 2g/d. Prítomné sú aj generalizované edémy. Ide o závažný stav, zvyčajne s rýchlym vývojom príznakov a progresiou do štádia ťažkej formy preeklampsie. Preeklampsia môže nasadať na všetky typy chronickej hypertenzie, najmä na sekundárnu (s výnimkou pri koarktácii aorty). Vyskytuje sa približne u 25% žien s preexistujúcou hypertenziou v gravidite.

Starostlivosť o matku a plod u superponovanej preeklampsii a liečba je rovnaká ako postupy pri preeklampsii. Naopak prognóza pre matku je lepšia. (Roztočil, A., 2008)

4.3 *Tranzitórna hypertenzia*

Nazývaná aj **gestačná, prechodná alebo dočasná** je neproteinurická hypertenzia, manifestujúca sa **po 20. týždni** gravidity, **bez iných symptómov**. Má priaznivú prognózu, po pôrode mizne spontánne alebo sa zvyšuje do 24 hodín a vracia sa do normálu do 12. týždňov po pôrode. U 50 % žien s gestačnou hypertenziou diagnostikovanou medzi 24. a 35. týždňom gravidity sa rozvinie preeklampsia.

Pravdepodobne ide o latentnú esenciálnu hypertenziu, ktorá sa dočasne objavila v tehotenstve a dá sa predpokladať jej objavenie vo vyššom veku matky. (Marešová, P., 2014)

5. Diferenciálna diagnostika iných foriem hypertenzie (oproti hypertenzii v gravidite)

Ak sa potvrdí u tehotnej hypertenzia, ďalším dôležitým krokom je určiť jej formu.

V prípade, že u ženy sa objavila hypertenzia už pred graviditou, alebo bola zachytená pred 20. týždňom tehotenstva ide pravdepodobne o chronickú hypertenziu. Hypertenzia, ktorá sa dokumentuje pred 20. týždňom s prítomnosťou proteinúrie sa môže vyskytovať pri antifosfolipidovom syndróme, molárnej gravidite, fetálnom neimúnnom hydropse plodu alebo pri trizómii plodu. Ak sa hypertenzia zachytí medzi 20. až 28. týždňom tehotenstva vzniká podozrenie na včasnú preeklampsiu, gestačnú hypertenziu alebo nespoznatú chronickú hypertenziu. Ak vznikne preeklampsia po 20. týždni môže ísť o superponovanú preeklampsiu.

Okrem hypertenzie si pri diagnostike všímame ďalšie klinické príznaky ako výskyt/chýbanie proteinúrie a edémov. Chýbanie týchto príznakov je typické u tranzitórnej hypertenzie. (Wang, JX., Knottnerus, A., 2002)

V diferenciálnej diagnostike preeklampsie sa opierame o laboratórne parametre, pretože ostatné formy hypertenzie v tehotenstve zvyčajne nie sú spojené s ich zmenami. Sledujeme:

- **Pomer sFlt-1/PLGF**

- **Krvný obraz, diferenciálny krvný obraz** – zvýšené hodnoty hematokritu, hemoglobínu – (znakom hemokoncentrácie, naopak znížené hodnoty pri hemolýze) – trombocytopenia (pri ťažkej forme preeklampsii, alebo pri rozvíjajúcej sa DIC).
- **Hemokoagulačné parametre** (hladina trombocytov v sére, ↓ fibrinogén, protrombínový (Quick) čas, parciálny protrombínový čas (normálny až predĺžený), antitrombín III ↑, fibrín degradačné produkty pozitívne) užitočné najmä pri závažných stavoch.
- **Elektrolyty v sére** – magnézium, vápnik (väčšinou nezmenené). Pri preeklampsii hypokalcúria, zvýšené hladiny magnézia pri jeho predávkovaní pri liečbe eklampsie.
- **Urea, kreatinín, klírens kreatinínu, kyselina močová** – hyperurikémia znakom poruchy obličiek, klírens kyseliny močovej klesá a zvyšuje sa hladina kyseliny močovej v sére (> 320 μmol/l pri ťažkej forme preeklampsie). Zvýšené hladiny kreatinínu znakom renálneho poškodenia (> 88 μmol/l a oligúria pri ťažkej forme preeklampsie).
- **Celkové bielkoviny, albumíny v sére** – ukazujú závažnosť preeklampsie, rozsah priepustnosti endotelu. ↓ celkových bielkovín, hlavne ↓ podiel albumínu, globulín sa nemení, ↓ albumíno-globulínového kvocientu.
- **Pečeňové enzýmy** (ALT, AST, GMT, ALP, LDH) ↑ hladiny sú ukazovateľmi ťažkej formy preeklampsie a poškodenia pečene, ↑ aj bilirubín, no nie vždy.
- **Výšetrenie moču** – chemicky, močový sediment, mikrobiologicky, kvantitatívna proteinúria za 24 hodín, diuréza.

Eklampsiu treba odlíšiť od iných ochorení s prejavmi kŕčov a bezvedomím, hlavne od epilepsie. Platí pravidlo, že keď sa diagnosticky nejasné záchvaty kŕčov vyskytujú v 2. polovici tehotenstva a po pôrode, berú sa za eklampsiu.

Od eklampsie ďalej treba vedieť odlíšiť stav pacientky s hypertenznou krízou. Typické je náhle, prudké zvýšenie krvného tlaku, časté spojenie s obezitou pred tehotenstvom, výskyt kŕčov menej častý, proteinúria a edémy mierne alebo žiadne, zvýšené hladiny kyseliny močovej a trombocytov, no výraznejší vzostup je pri eklampsii. Prítomnosť príznakov je počas celého tehotenstva, pri eklampsii v 2. polovici gravidity a po pôrode. (Saftlas, A.F., Levine, R.J., 2003)

Tiež nefrogénna hypertenzia sa líši od preeklampsie, že sa vyskytuje pred otehotnením, po 20. týždni gravidity aj po pôrode, proteinúria je $> 0,3\text{g}/24\text{ hod.}$, opuchy sú prítomné, vyskytuje sa u primipary aj u multipary, urikémia môže byť $< 320\text{ umol/l}$, bez zvýšenia pečňových enzýmov a časté intrauterinné úmrtie alebo hypotrofia plodu.

Je potrebné mať na pamäti aj zriedkavo sa vyskytujúce formy hypertenzie, ako feochromocytóm (nárast hladiny kyseliny vanylmandľovej) alebo hypertyreózu. (Birkenhäger, W.H., Reid J.L., 1988)

Záver

Tým, že hypertenzné poruchy v gravidite sú pomerne častým problémom v súčasnosti, treba im venovať dostatočnú pozornosť, keďže sa vo významnej miere podieľajú na materskej a fetálnej mortalite a morbidite. Práve preto som sa aj ja rozhodla venovať im svoju pozornosť v mojej diplomovej práci. Nanešťastie množstvo otázok v spojitosti s hypertenziou v gravidite ostáva stále neobjasnených. Ide hlavne o patogenézu tohto ochorenia. S nejednotnosťou sa však stretávame aj v nomenklatúre, liečbe, starostlivosti a prevencii. Existujú však mnohé štúdie, ktoré sa snažia túto problematiku objasniť. Výskum v oblasti etiopatogenézy by mohol napomôcť v oblasti predikcie, prevencie a liečby hypertenzie v gravidite.

Cieľom mojej diplomovej práce bolo zozbierať, čo najaktuálnejšie údaje o etiológii, diagnostike, terapii a prevencii hypertenzie v tehotenstve, a tým sa pokúsiť priblížiť túto problematiku. Zamerala som sa predovšetkým na preeklampsiu, ktorá môže predstavovať veľké riziko nielen pre tehotné ženy, ale aj pre plod a na manažment hypertenzie v gravidite, kde je popísaný princíp farmakologických i nefarmakologických postupov využívaných pri vysokom tlaku v gravidite. Samozrejme je zahrnutá aj jej diagnostika, pretože vieme, že včasné rozpoznanie symptómov ochorenia a správna diagnostika sú predpokladom úspešnej liečby.

Keďže v gravidite sa môžu vyskytovať okrem preeklampsie aj iné hypertenzné poruchy, venovala som pozornosť v mojej diplomovej práci aj im, pretože môžu byť tiež jednou z komplikácií v období gravidity.

Zoznam použitej literatúry

1. Belfort, M. A., Thorton, S., Saade, G.: *Hypertension in Pregnancy*. New York, United States: Taylor & Francis Inc, 2002. ISBN 97808-2470-827-6, 400 s.
2. Birkenhäger, W.H., Reid, J.L.: *Handbook of hypertension*. Nottingham, U.K.: P. C. Rubin, 1988. ISBN 0-444-90470-0, 363 s.
3. Dobáková, M.: *Preeklampsia a jej diagnostika*. Vol. 160, č. 13/2012, 87 – 96 s.
4. Dukát, A., Korbel', M., et al.: *Hypertenzia v gravidite z pohľadu gynekológa*. In *Interná Medicína*, Vol. 163, č. 11/2002, 76 – 82 s.
5. ESH/ESC = (*European Society of Hypertension / European Society of Cardiology*), Guidelines in the *European Heart Journal*, 2013, June, 34 (28): 2159-2219 pp.
6. Fuchs, V.: *Nemoci v tehotenství*. Praha: Avicenum, Zdravotnické nakladatelství, 1985. ISBN 08-084-85, 352 s.
7. Hájek, Z., Čech, E., Maršál, K., a kolektív: *Porodnictví*, 3. zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: GRADA Publishing, 2014. ISBN 978-80-247-4529, 538 s.
8. ISSHP – International Society for Study of Hypertension in Pregnancy: Tranguilli, A.L., Brown, M.A., Zeeman, G.G., et al.: *The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. *Pregnancy Hypertension*, 2013, Jan , 3 (1) : 44 – 77 pp.
9. Jonáš, P., a kolektív: *Artériová hypertenzia*. Praha: Maxdorf Nakladatelství. 2008. ISBN 978-80-85912-47-0, 282 s.
10. Kahn, A., Solomon, W., et. al.: *Hypertension in pregnancy*. American Heart Association, 2001. Issue 2, 37 s.
11. Karumanchi, S. A.: *Pathogenesis of Preeclampsia*. *Journal of Clinical Investigation*, 2010. Annual Reviews, 179 – 192 pp.
12. Kolesárová, E.: *Etiopatogenéza gestačnej hypertenzie a preeklampsie*. *Moderná Gynekológia pôrodnictvo*, 2010, 10: 17 – 27s.
13. Krčmáriková, J.: *Preeklampsia*. In *Medicína pre prax*, 2013, 2: 55 - 67 s.
14. Marešová, P.: *Moderní postupy v gynekologii a porodnictví*. Praha: Nakladatelství Mladá fronta a.s., 2014. ISBN 978-80-204-3153-0, 297 s.
15. Marshall, D., Lindheimer, et al.: *Hypertension in Pregnancy*. *Journal of the American Society of Hypertension* 2(6), 2008, 484 – 494 pp.

16. Moussalit, A., Salmi, S., et al., *L'éclampsie du post-partum: épidémiologie et pronostic*, Volume 36, Issue 3, 2006, 276 – 280 pp.
17. NICE, Guidance: *Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy*, Am. J. Obst. Gynecol., 183, 2011, 1 – 25 pp.
18. Olug, S.: *PREECLAMPSIA: HELLP Syndrome, Eclampsia and other Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Kindle Edition, 2016. ISBN 9780-99502-965, 286 s.
19. Organization Gestosis (OG), National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Consensus Report. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689–1712 pp.
20. Powe et al., *Hypertension in pregnancy*. Textbook of Perinatal Medicine. London: Parthenon Publication, 2014. ISBN 9807-88592-955, 302 pp.
21. Rath, W., *Präeklampsie: aktuelles Management*, 17, 2008, 946 – 951 pp.
22. Redmen, Ch., Sargent, J., *Theory of placental ischemia*, 21, 2012, 576 – 602 pp.
23. Roberts, J. M., Taylor, R., et al.: “*Pre-Eclampsia: An Endothelial Cell Disorder*,” American Journal of Obstetrics & Gynecology, Vol. 161, No. 5, 1989, 1200-1204 pp.
24. Roztočil, A.: *Moderní porodnictví*. Praha: Grada, 2008. ISBN 9788024719412, 408 s.
25. Roztočil, A.: *Prenatální péče*. Praha: LEVRET s.r.o., 2003. ISBN 1211-105895, 95 s.
26. Rusňák, I., Štencl, J., Feitscher, P., Čunderlík, A.: *Ultrazvukové vyšetrenie placentárnej cirkulácie*. Bratislava: Slovenská gynekológia a pôrodnictvo, 7, 2000, č. 4, 212-216 s.
27. Sabaratman, A.: *Hypertension Diseases in Pregnancy*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013. ISBN 10-935-0909-510, 191 pp.
28. Saftlas, A.F., Levine, R.J., et al.: *Abortion, changed paternity and risk of preeclampsia in nulliparous women*. Am J Epidemiol 2003, 157: 1108 – 1115 pp.
29. Sibai, B. M.: *Clinics in perinatology*. Philadelphia: Barton Dudlick, W. B. Saunders Company, The Curtis Center, Independence Square West, 1991. ISBN 0095-5108, 911 pp.
30. Šihlová, L.: *Matkou ve vyšším věku*. Brno: Computer Press, 2006. ISBN 80-251 0987-9, 99 s.
31. Šóošová, I.: *Arteriálna hypertenzia*. In Interná medicína, Vol. 15, č. 3, 2012, 54 – 68 s.
32. Štembera, Z. K., Znamenáček, K., a kolektív: *Risikové těhotenství a dítě*. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1973. ISBN 9208-052-73, 304 s.
33. Taylor, N., Roberts, M.: *Chersley´s Hypertensive disorders in pregnancy*. New York, United states: Academic Press, 2014. ISBN 978-0-12-407866-6, 490 pp.

34. The American College of Obstetricians and Gynecologists: *Hypertension in Pregnancy*. Washington: Library of Congress, 2013. ISBN 2013-0-22521, 79 pp.
35. Tóth, G.: Hypertenzia v gravidite – Preeklampsia. In Portál Zdravotéka, č. 4, 2017, 3 – 10 s.
36. Vedra, B.: *Hypertenzní a renální choroby v těhotenství*. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1982. ISBN 9582-400-54, 204 s.
37. Verlohren, S., Herraiz, I., et al. : *The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients*. Am J Obstet Gynecol 206: 58, 2012, 1–8 pp.
38. Vlk, R.: *Preeklampsie*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2015, 349 s. ISBN 9788073454609
39. Wagner, L. K., M.D., *First Choice Community Healthcare*, Albuquerque, New Mexico, Am Fam Physician. 2004 Dec 15;70(12): 2317-2324 pp.
40. Wang, JX., Knottnerus, A., Schuit, et al.: *Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia*. Lancet, Vol. 359, Issue 9307, 23 February 2002, 673–674 pp.
41. Widimský, J.: *Sekundární hypertenze*. Praha: Nakladatelství TRITON, 2003. ISBN 80-7254-419-5, 141 s.
42. World Health Organization Fact Sheet: *Rates of High Blood Pressure*. NCHS Data Brief, No. 133. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, J. Hypert., 18, 2012, 152 – 184 pp.
43. Zareian, B., Cunha, W., et al.: *Craniofacial surgery*. New York, United States: American press, 2011. ISBN 4558-523-6-956, 547 pp.