

# Léčba hypertenze v těhotenství

KRITICKÉ STAVY V PORODNICTVÍ 2018, Praha 8.12. 2017  
Nová budova Národního muzea v Praze

**Josef Kořínek**

**II. interní klinika - kardiologie a angiologie**

**II. chirurgická klinika - kardiovaskulární chirurgie**



**Komplexní kardiovaskulární centrum**

**VFN a 1. LF UK  
Praha**



# Nová doporučení 2018

Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017

## Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017

### DOPORUČENÉ POSTUPY

#### Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze

**J. Widimský jr.<sup>1</sup>, J. Filipovský<sup>2</sup>, J. Ceral<sup>3</sup>, R. J. Seidlerová Mlíková<sup>2</sup>, M. Souček<sup>7</sup>, J. Špina**

<sup>1</sup>III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN

<sup>2</sup>II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plz

<sup>3</sup>I. interní kardiologická klinika Lékařské f

<sup>4</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty UK a FN Plz

<sup>5</sup>II. interní klinika - klinika kardiologie a angiologie přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FES

<sup>6</sup>Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Pr

<sup>7</sup>II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u

<sup>8</sup>Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty I přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FI

<sup>9</sup>Nefrologická klinika 1. lékařské fakulty UK a V

<sup>10</sup>I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty UK a VFN přednosta prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., I



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2018) 39, 3165–3241  
doi:10.1093/eurheartj/ehy340

ESC GUIDELINES

## 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy

### The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC)



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104  
doi:10.1093/eurheartj/ehy339

ESC/ESH GUIDELINES

Endorsed by: the International Society of Hypertension (ISH), the International Society of Obstetric and Gynecological Hypertension (ISOGH), the International Society of Hypertension in Pregnancy (ISHIP), the International Society of Hypertension in Women (ISHW), the International Society of Hypertension in Men (ISHM), the International Society of Hypertension in Children (ISHC), the International Society of Hypertension in the Elderly (ISHEL), the International Society of Hypertension in the Young (ISHY), the International Society of Hypertension in the Middle East (ISHME), the International Society of Hypertension in the Pacific (ISHP), the International Society of Hypertension in the Americas (ISHA), the International Society of Hypertension in the Caribbean (ISHC), the International Society of Hypertension in the Indian Subcontinent (ISHIS), the International Society of Hypertension in the African Region (ISHAF), the International Society of Hypertension in the Eastern Mediterranean Region (ISHEM), the International Society of Hypertension in the Western Pacific Region (ISHWP), the International Society of Hypertension in the South-East Asian Region (ISHSEA), the International Society of Hypertension in the Eastern Mediterranean Region (ISHEM), the International Society of Hypertension in the Western Pacific Region (ISHWP), the International Society of Hypertension in the South-East Asian Region (ISHSEA).

Authors/Task Force Members: Vera R Jolien W. Roos-Hesselin\* (Co-Chairperson (Germany), Carina Blomström-Lundqvist (Sweden), Michele De Bonis (Italy), Benilde Brancati (UK), Ulrich Kintscher (Germany), Peter Van Deuren (Austria), Joao Morais (Portugal), Petra Patrizia Presbitero (Italy), Susanna Prineas (Sweden), Ute Seeland (Germany), Tommaso Sirtori (Italy), Carole A. Warnes (USA)

## 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

### The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

Authors/Task Force Members: Bryan Williams\* (ESC Chairperson) (UK), Giuseppe Mancia\* (ESH Chairperson) (Italy), Wilko Spiering (The Netherlands), Enrico Agabiti Rosei (Italy), Michel Azizi (France), Michel Burnier (Switzerland), Denis L. Clement (Belgium), Antonio Coca (Spain), Giovanni de Simone (Italy), Anna Dominiczak (UK), Thomas Kahan (Sweden), Felix Mahfoud (Germany), Josep Redon (Spain), Luis Ruilope (Spain), Alberto Zanchetti† (Italy), Mary Kerins (Ireland), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Reinhold Kreutz (Germany), Stephane Laurent (France), Gregory Y. H. Lip (UK), Richard McManus (UK), Krzysztof Narkiewicz (Poland), Frank Ruschitzka (Switzerland), Roland E. Schmieder (Germany), Evgeny Shlyakhto (Russia), Costas Tsioufis (Greece), Victor Aboyans (France), and Ileana Desormais (France)

# Arteriální hypertenze a těhotenství

**Systolický  $\geq 140$  mmHg a/nebo diastolický  $\geq 90$  mmHg**

Prevalence:

**těhotné 5 - 10 %**

**x**

**dospělí ~ 40 %**

- |                  |                  |
|------------------|------------------|
| 1. Mírná         | 140-159 / 90-109 |
| 2. Těžká         | $\geq 160/110$   |
| 3. Hospitalizace | $\geq 170/110$   |

- |                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| 1. Mírná           | 140-159 / 90-99 |
| 2. Středně závažná | 160-179/100-109 |
| 3. Závažná         | $\geq 180/110$  |

- Riziko pro matku*

**Abrupce placenty,  
multiorgánové selhání,  
DIC ...**

- Riziko pro plod*

**Růstová retardace** (25% preeklamsií)  
**Předčasný porod** (27% preeklamsií)  
**Fetální úmrtí** (4 % preeklamsií)

# Typy hypertenze v těhotenství

**Pre-existující  
hypertenze**

dg < 20. týdne  
těhotenství

**Pre-existující  
+  
superponovaná  
gestační**

s  
proteinurií

**Gestační  
hypertenze**

dg > 20. týdne  
(do 6. týdne po porodu)

**Ne-  
klasifikovatelná**

dg > 20. týdne  
ale není jasné  
jestli byla před těhotenstvím  
Re-evaluace 6. týdnů po porodu

**Pre-  
eklampsie**

Gestační  
+ signifikantní proteinurie  
> 0,3 g/24

# Farmakoterapie hypertenze - zahájení

1. perzistentní  $> 150/95$  mmHg

2.  $> 140/90$  mmHg + gestační AH (+/- proteinurie) či superponovaná  
+ subklinické známky orgánového poškození  
+ symptomy kdykoliv během těhotenství

3. Pre-existující AH

- vysadit RAAS blokátory!
- ne atenolol
- ponechat farmakoterapii pokud „vyhovuje“

Cíl TK není přesně specifikován?

# Léčba mírné hypertenze v těhotenství

**Metyldopa p.o.** (DOPEGYT) - *centrálně působící*

Lékem 1. volby (125-250 mg 3x denně, max 2g/den)

**ACEi, Sartany, MRA** (spironolakton, verospiron), *přímé inhibitory reninu*  
Absolutní kontraindikace!

**Ca blokátory p.o.** - *dihydropiridinového typu (Česká GL) nifedipin*

CAVE: synergismus s podávaným magnesiem – těžká hypotenze!

**Beta blokátory** - *zejm. beta 1 selektivní bez ISA (metoprolol n. bisoprolol?)*

v těhotenství považovány za méně účinné

CAVE: bradykardie plodu (pozdní fáze považovány za bezpečné), ne ATENOLOL

**Labetalol p.o.** *3. generace BB s alfa blokující/vasodilatační*

CAVE: z BB má nejvíce dat – není v p.o. formě dostupný v ČR

**Diuretika** - *pokud léčeny před těhotenstvím v nízkých dávkách (Česká GL)*

furosemid v malých dávkách pouze pokud nízká diuréza

CAVE: snížení plasmatického objemu u pre-eklampsie DIU NE

# Léčba těžké hypertenze v těhotenství

TK > 170/110 mmHg → hospitalizace

**Labetalol i.v.** (TRANDATE) - *beta1+2 blokátor a slabý alfa1 (i.v. 7:1, p.o. 3:1)*

(20 mg/hod se zdvojnásobením á 30 min do efektu či max. dávky 160 mg /hod, pokr. 2x100 mg tbl?)

CAVE: posturální hypotenze – pozor na vertikalizaci!

**Metyldopa nebo nifedipin p.o.**

**Urapidil i.v.** (Ebrantil) – *alfa 1 blokátor (+ agonista 5HT-1A rec, slabý BB?)*

(bolus 12,5-25 (50) mg a dále udržovací infuze udržovací rychlostí 9 mg/hod)

CAVE: nutné ředit (FR, Glu) – maximálně 4mg / ml

**Nitroglycerin i.v.** (NITRO POHL, PERLINGANIT) – *Nitráty (glyceryl trinitrát)*

( infuze 5 µg/min (0,3 ml/h se zvyšováním každých 3-5 minut do 100 µg/min (8 ml/h))

CAVE: - zejména pokud je spojeno s plicním edémem

**Nitroprusid i.v.** – *přímé vasodilatans (lék poslední volby – ESC GL)*

(dávkování 0,25 – 5,0 µg/kg/min)

CAVE: mimořádný dovoz, chránit před světlem, lék poslední volby – nebezpečí otravy kyanidem

**Hydralazin i.v.** – *přímé vasodilatans (pokud jiná léčba selhala ESC GL)*

(dávkování 2,5-20 mg)

CAVE: perinatální nežádoucí úč., mimořádný dovoz,



# Prevence preeklampsie

**Kyselina acetylsalicylová (100-150 mg 12. - 36/37. týden)**

## Vysoké riziko pre-eklampsie

- AH v předchozím těhotenství
- AH preexistující
- CKD
- DM 1. nebo 2. typu
- Autoimunitní onemocnění (SLE nebo antifosfolipidový sy.)

## Střední riziko pre-eklampsie

- 1. těhotenství
- Věk  $\geq 40$  let
- Interval mezi těhot.  $> 10$  let
- BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> při 1. vyš
- Preeklampsie v rodině
- Vícečetné těhotenství

## Kalcium (1,5-2,0 g/den)

- Ženy s nízkým příjmem kalcia  $< 0,6$  g/den

## ~~Vitamin C a E~~

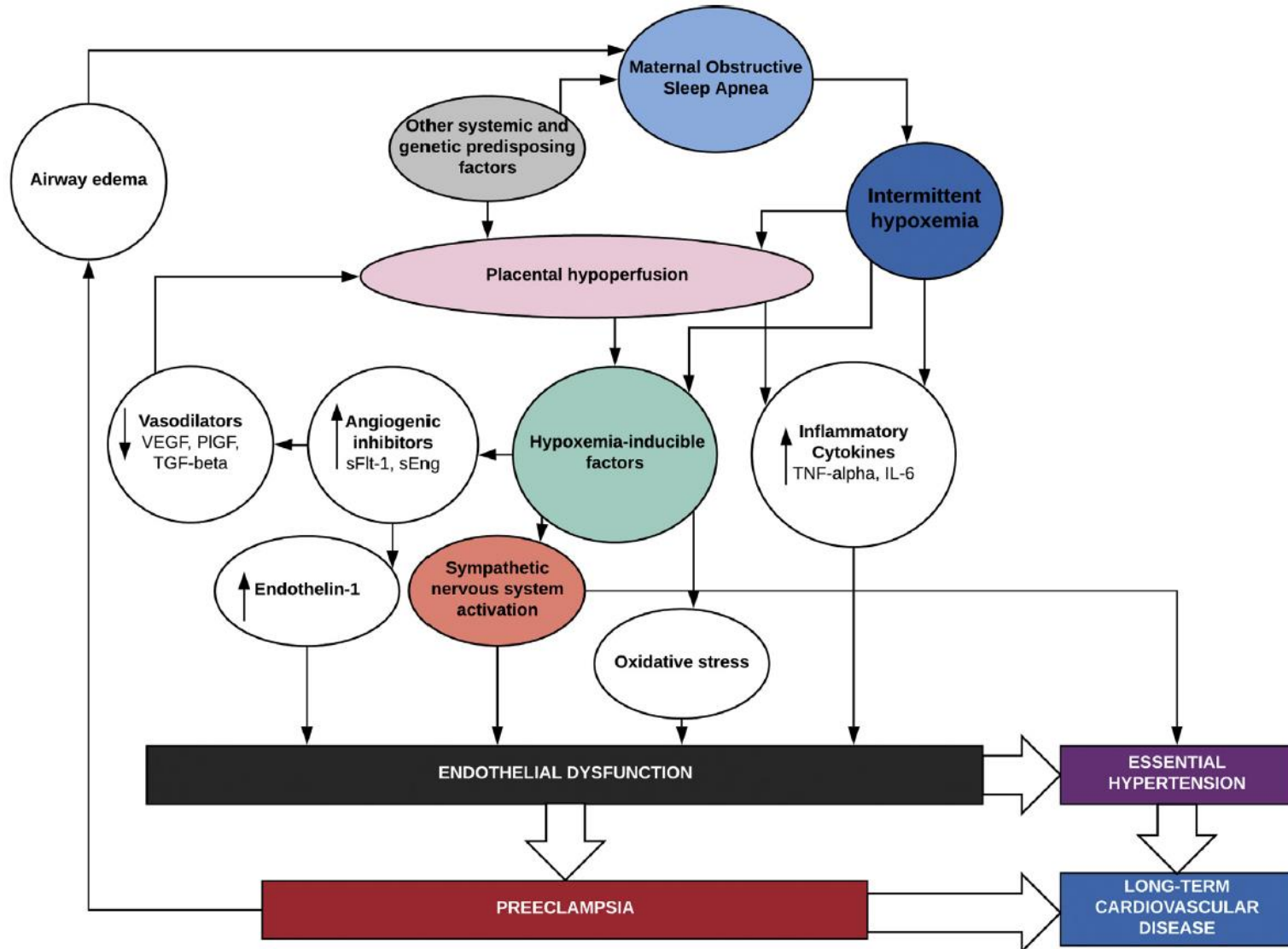
- Nesnižuje riziko preeklampsie
- nízká porodní hm.  $< 2,5$  kg !!



# Spánková apnoe - těhotenství

6

J.E. Dominguez et al. / Sleep Medicine Reviews xxx (2018) 1–10



# Dostatek důkazů?

**Cílové hodnoty TK?  
(pro všechny stejně)?**

**Více kvalitních studií?**

**Kombinační léčba?**

**Etiologie?  
... placentární ischemie ...**

**Nové možnosti léčby?**

**Publikace celkem:  
27212**

**Klinické články:  
963  
3,5% všech!**

**Meta-analýzy:  
277  
3,5 : 1**

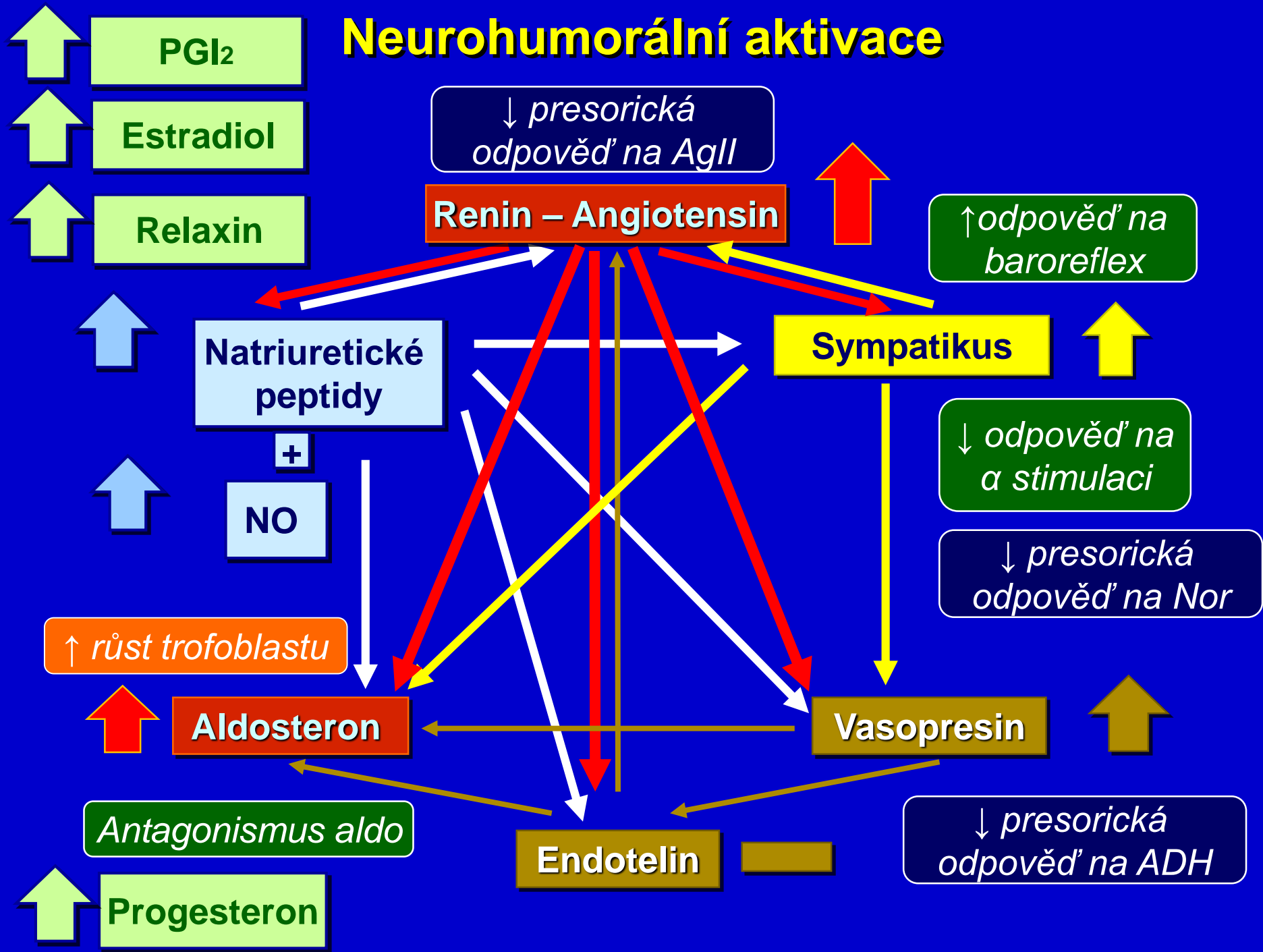
**Přehledové články:  
4572**

## **Deklarace konfliktu zájmů**

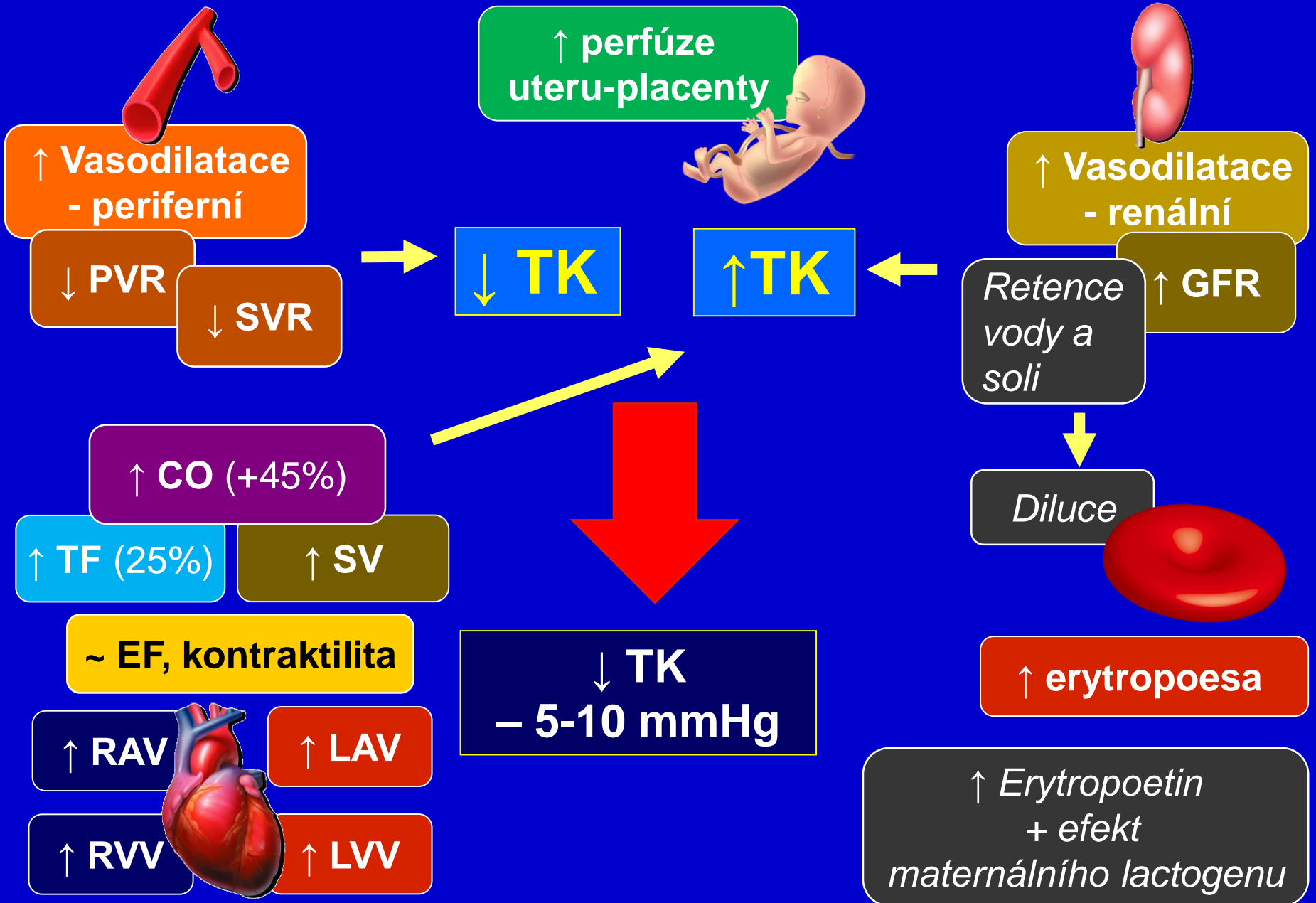
**Přednášková činnost, konzultace a klinické studie  
ve spolupráci s:**

**Amgen, Bayer, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi,  
Servier**

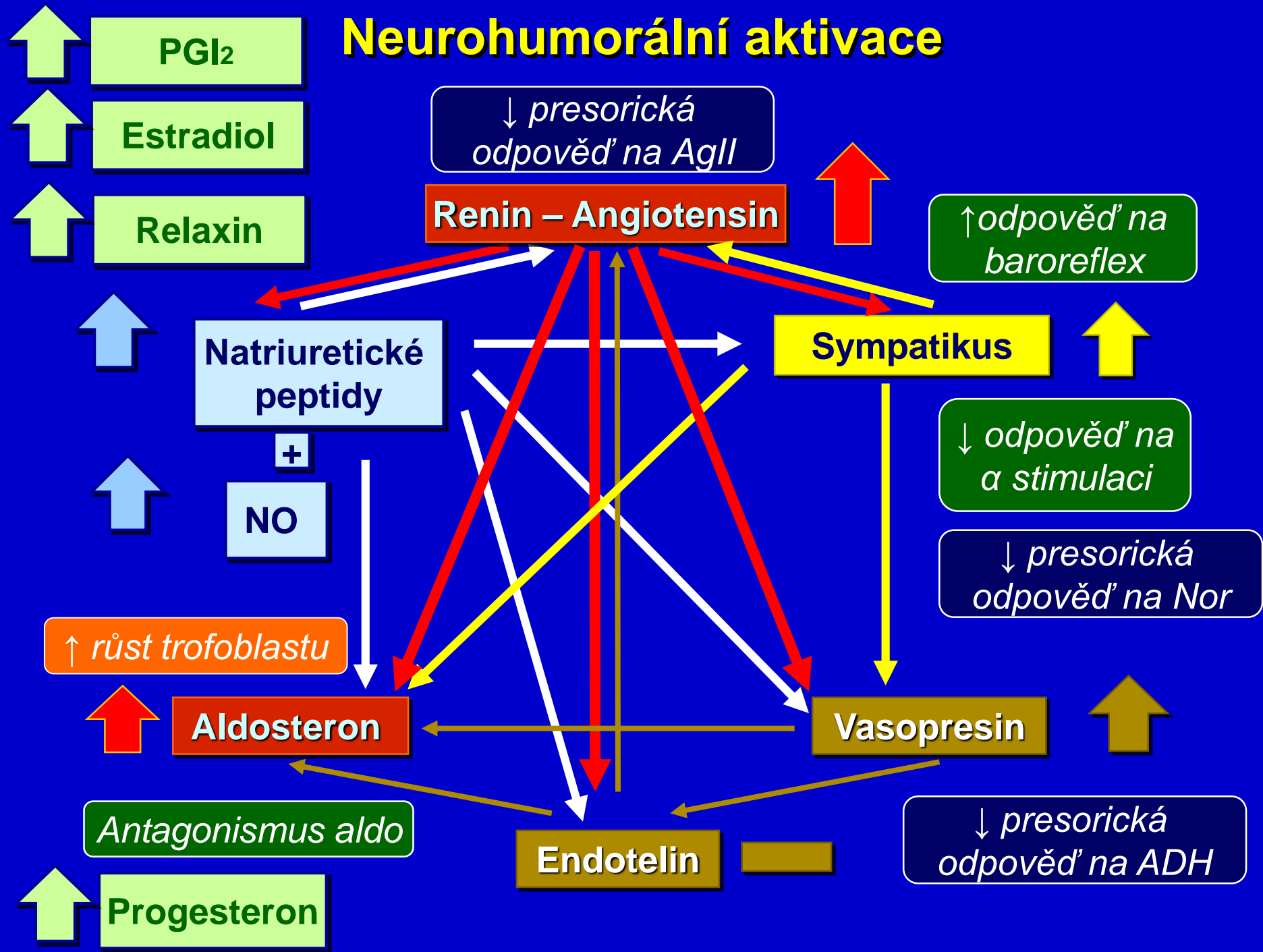
# Neurohumorální aktivace



# Kardiovaskulární změny v těhotenství



# Neurohumorální aktivace



# Etiopatogeneze AH v těhotenství

~ AH 30% populace

Demaskování AH?

**Předchozí  
hypertenze**

**Gestační  
hypertenze**

↑ RAAS

↑ SNS

↑ věku matek

**Placentární  
ischémie**

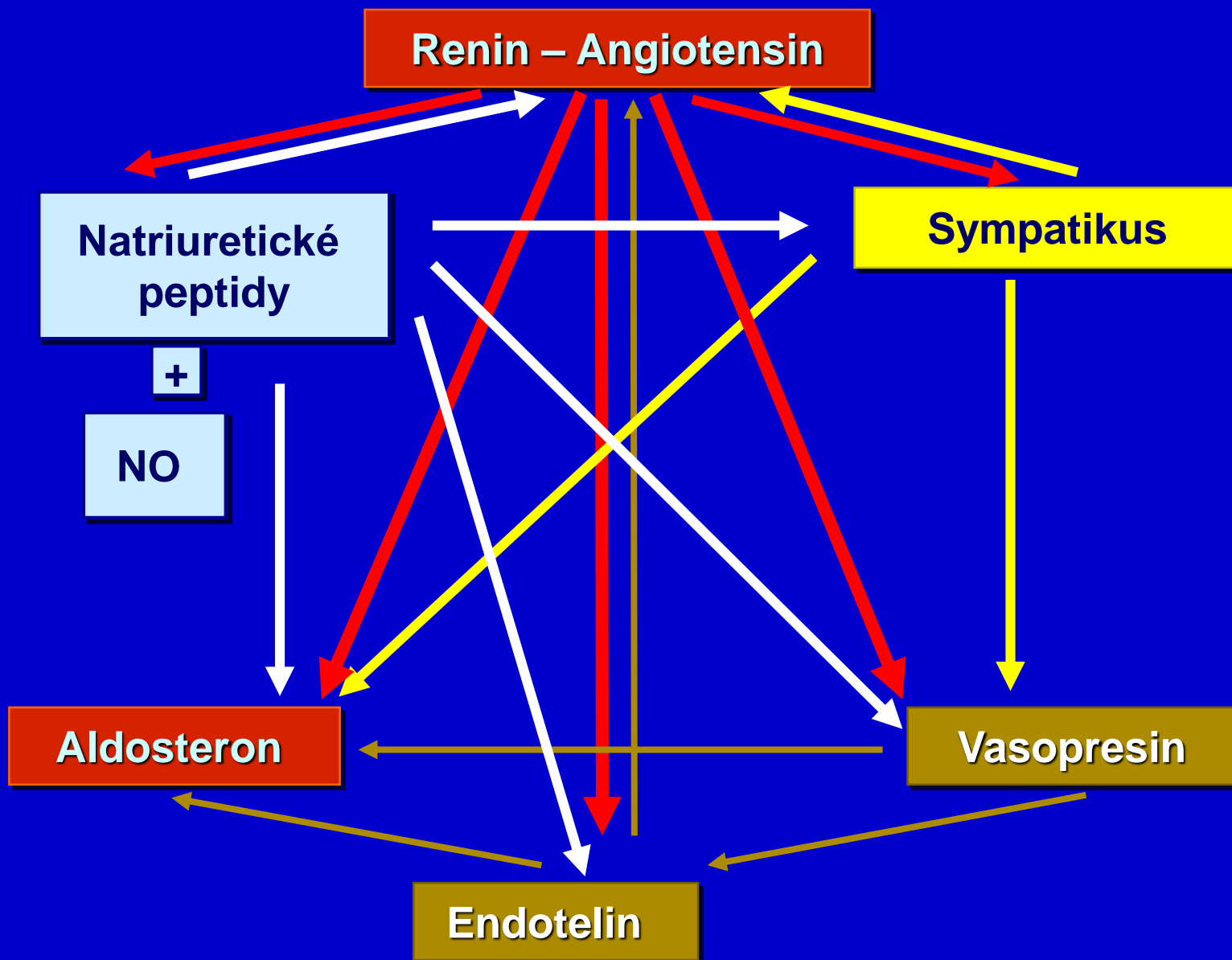
Spouštěče u  
predisponovaných?

AH jako „fyziologická reakce“ plodu na ischémii?

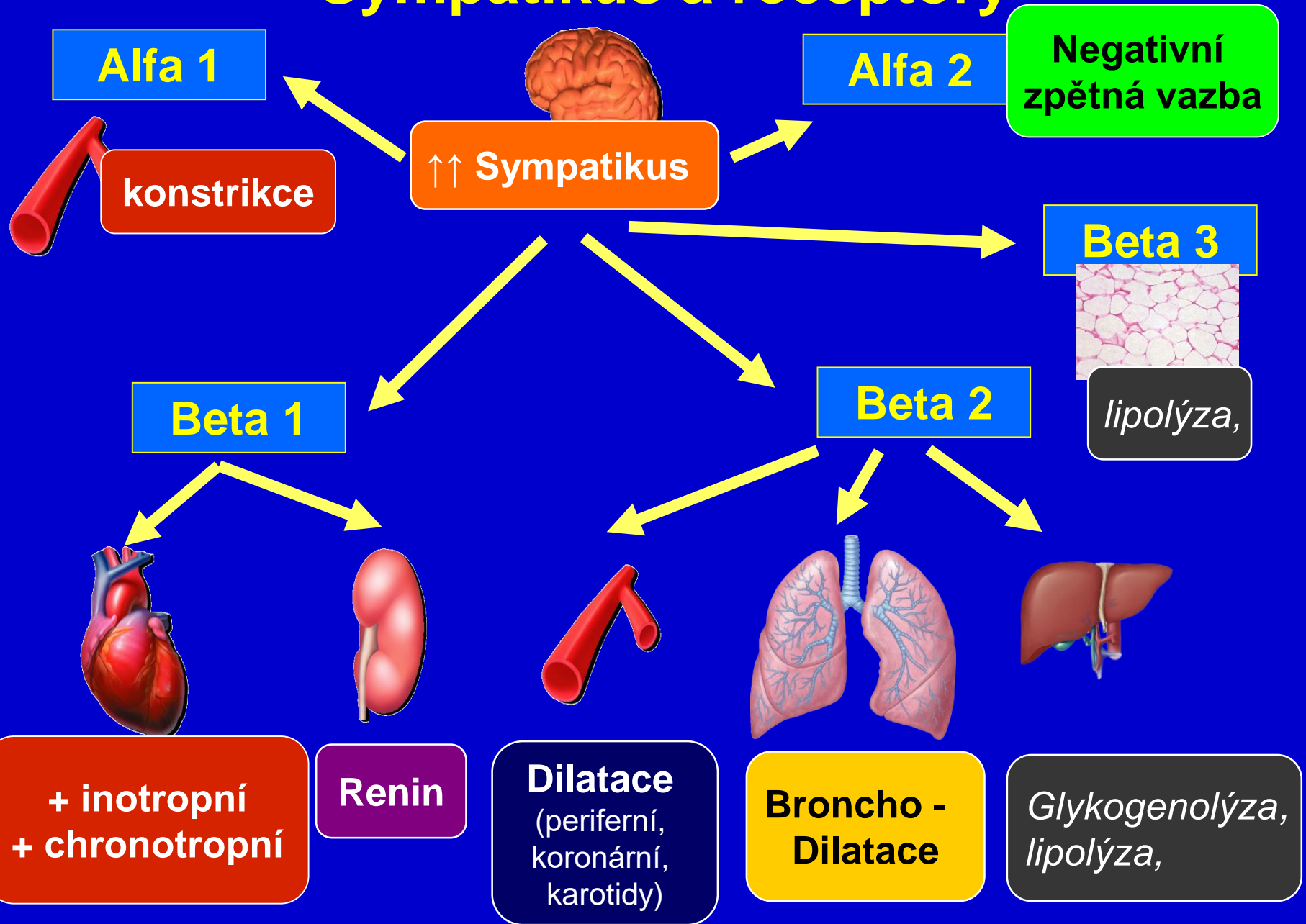
Koho a jak agresivně léčit?



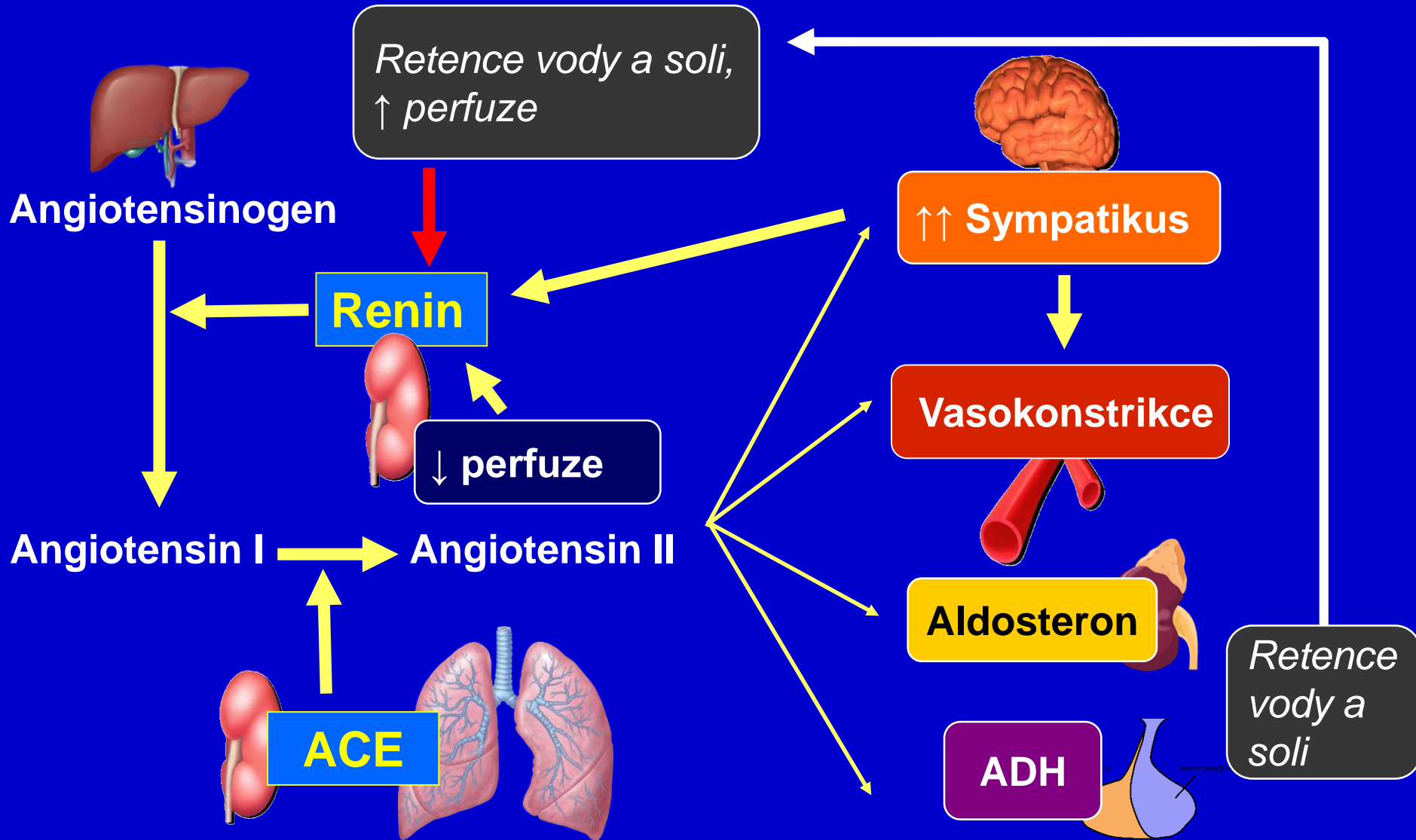
# Stres = Neurohumorální aktivace



# Sympatikus a receptory

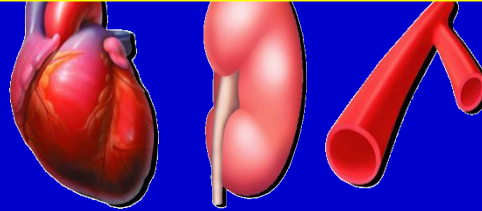


# Renin-angiotensin-aldosteron a sympatikus



# Kardioprotektivní účinky betablokátorů

## Betablokátorý



↓ *TK*  
v klidu  
i při zátěži

↓ **kontraktility**

↓ *TF*  
v klidu  
i při zátěži

↓ automaticity  
(myokard  
komor),  
↑ refrakterní  
periodu...

↓ práce myokardu  
= ↓ O<sub>2</sub> spotřeby

↑ diastoly

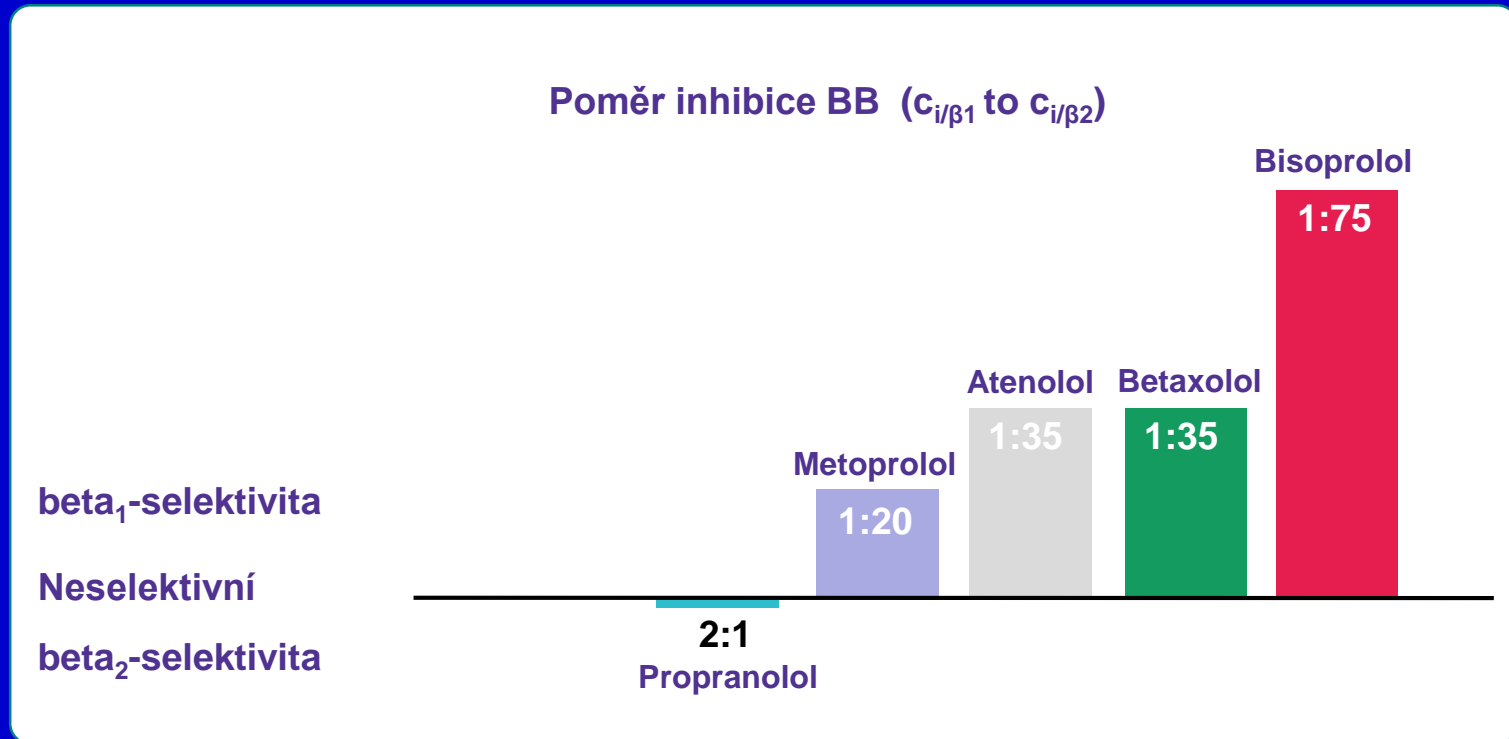
↓ nároků na perfúzi

↑ perfúze

**Antiarytmický  
účinek**

**Anti – ischemický**

# Kardioselektivita betablokátorů

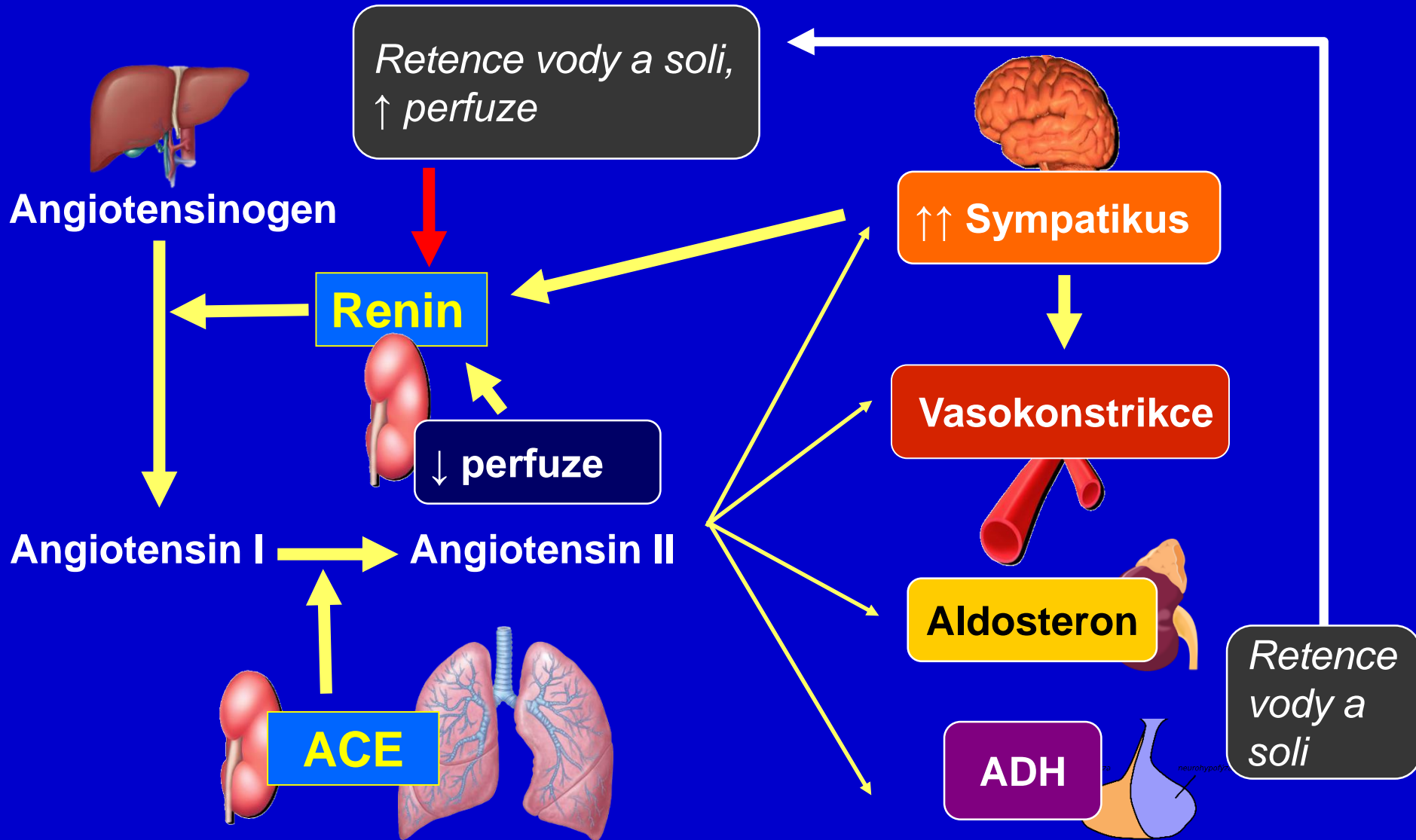


1. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA;2011, Fig. 1-5
2. Wellstein A, Palm D, Belz G. Affinity and selectivity of the  $\beta$ -adrenoceptor antagonists in vitro. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 36–40.
3. Wellstein A, Palm D, Betz GG et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. Eur Heart J. 1987; 8 (Suppl. M): 3–8.
4. Maack C, Tyroller S, Schnabel P et al. Characterization of  $\beta_1$ -selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. Br J Pharmacol. 2001;132:1817–26.
5. Brixius K, Bundkirchen A, Bölck B et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Br J Pharmacol. 2001;133:1330–8.

# Výhody kardioselektivních vs neselektivní

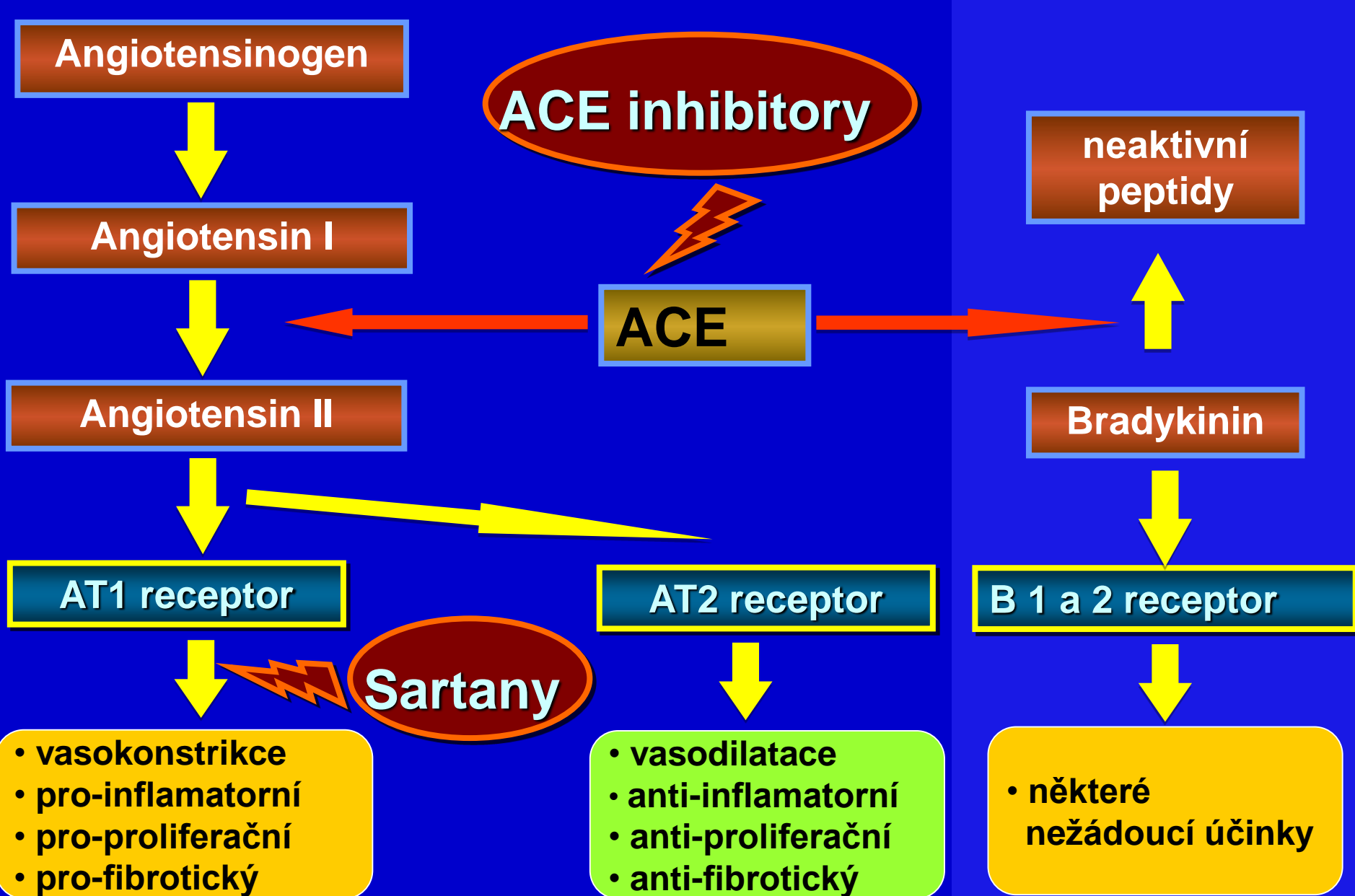
- Bezpečnější u astmatiků
- Bezpečnější u diabetiků
- ICHDK
- Menší nežádoucí efekt na lipidový profil
- Méně ovlivňují toleranci zátěže

# Renin-angiotensin-aldosteron a sympatikus

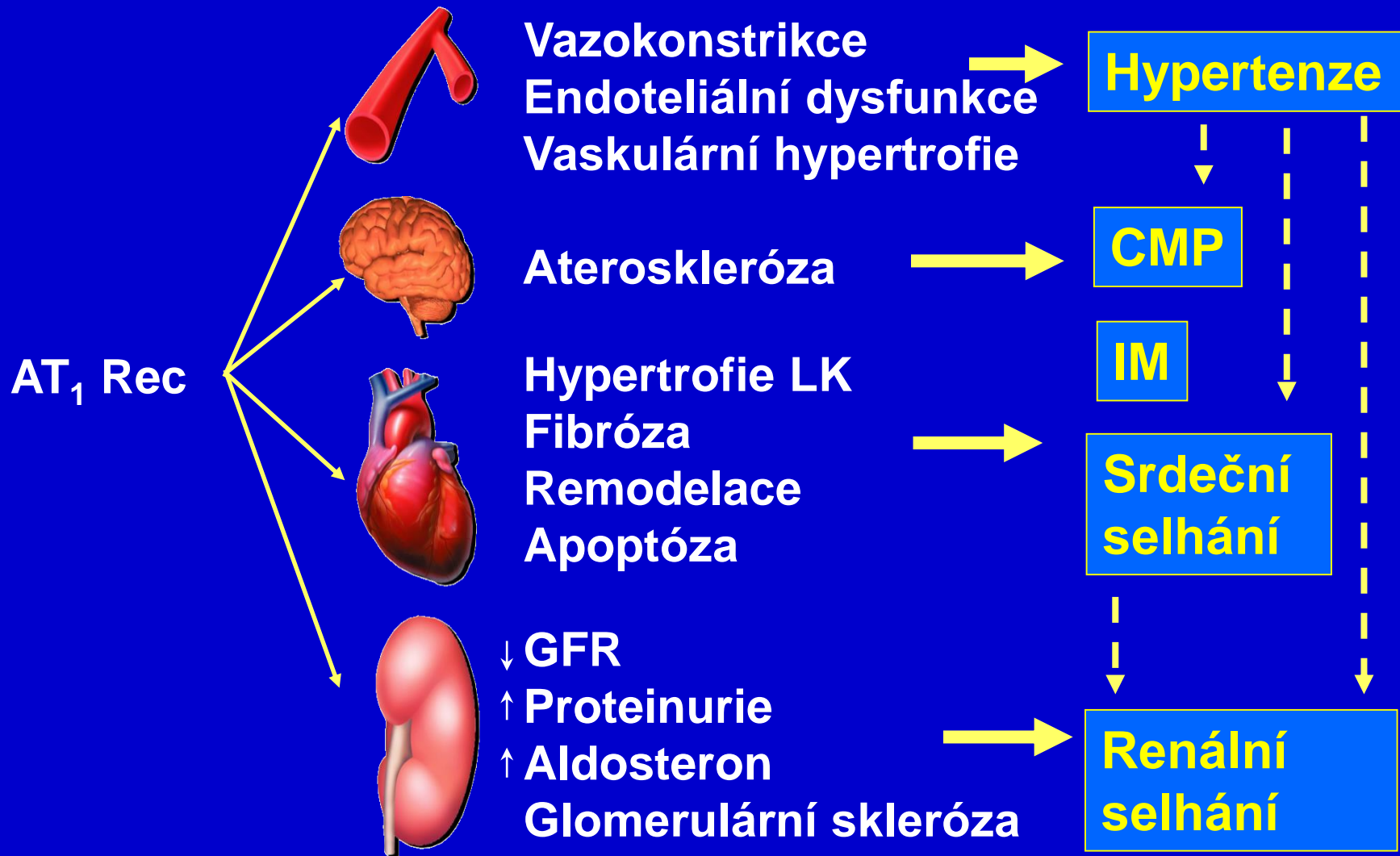




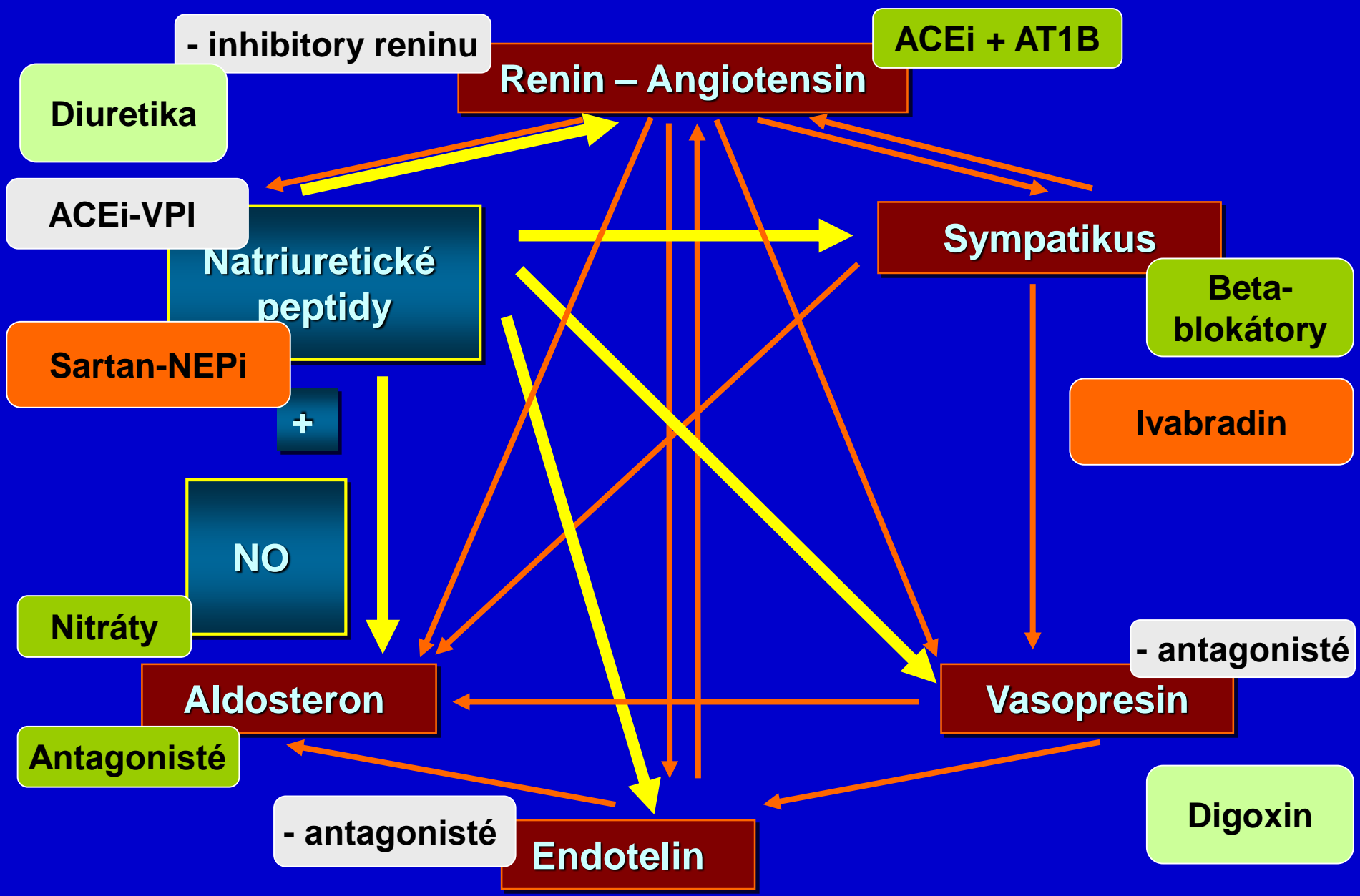
# ACE vs. AT1 receptor



# AT<sub>1</sub> receptor - orgánové poškození



# Neurohumorální aktivace u ChSS a možnosti farmakologické léčby



# Klasifikace betablokátorů

## 1. Generace - neselektivní

Propranolol, Timonol, Sotalol, Pindolol, Nadolol

## 2. Generace – beta 1 selektivní (kardioselektivní)

### Bez ISA:

Atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol

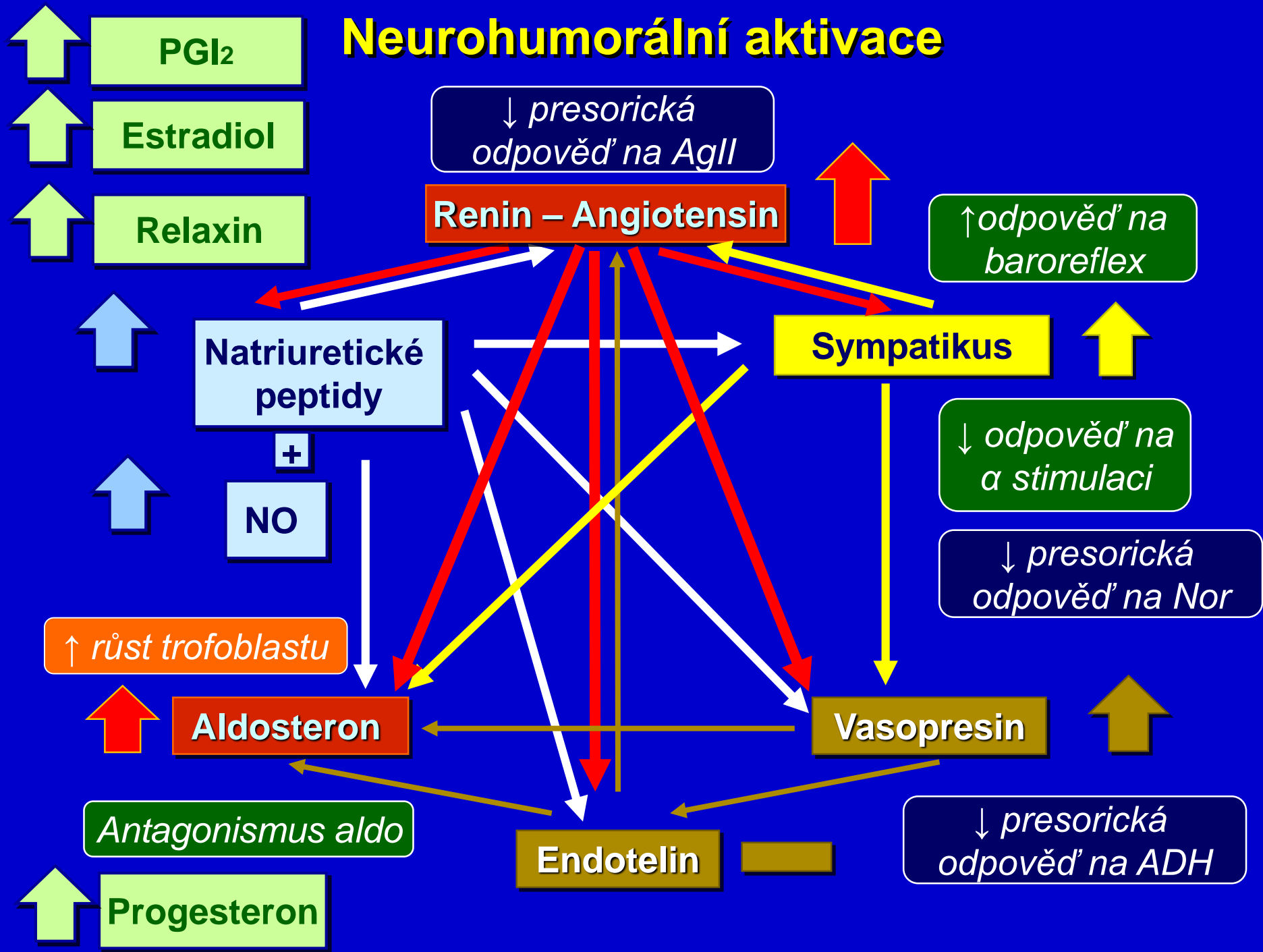
### S ISA:

*Acebutol, bopindolol, pindolol (↓ ovlivnění TF, ale HF?)*

## 3. Generace – alfa blokující/vasodilatační

Carvedilol, labetalol, celiprolol, nebivolol

# Neurohumorální aktivace



# Dostatek důkazů?

Cílové hodnoty TK?  
(pro všechny stejně)?

Více kvalitních studií?

Kombinační léčba?

Etiologie?  
... placentární ischémie ...

Nové možnosti léčby?

Publikace celkem:  
27212

Klinické články:  
963  
3,5% všech!

Meta-analýzy:  
277  
3,5 : 1

Přehledové články:  
4572

# Terapie hypertenze

Hypertenze

Cíl: **< 140/90 mmHg**

Thiazidy?

Thiazidová diuretika

Těhotenství

Cíl: **< 160/110 mmHg ?**

Beta-blokátory

**Labetalol**  
**Metoprolol?**

**metyldopa**

Jiná antihypertenziva

Blokátory receptoru AT<sub>1</sub>  
pro angiotensin II

**X**

**Nifedipin**  
**- amlo?**

Antagonisté kalcia

**X**

**Roky - desetiletí**

ACEI

**Měsíce**

**Odlišné komplikace?**



# Úroveň důkazů

## Management of hypertension in pregnancy

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In women with gestational hypertension, pre-existing hypertension superimposed by gestational hypertension, or with hypertension and subclinical organ damage or symptoms, initiation of drug treatment is recommended when SBP is $\geq 140$ mmHg or DBP $\geq 90$ mmHg.	I	C
In all other cases, initiation of drug treatment is recommended when SBP is $\geq 150$ mmHg or DBP is $\geq 95$ mmHg.	I	C
Methyldopa, labetalol, and CCBs are recommended as the drugs of choice for the treatment of hypertension in pregnancy. <sup>447,448</sup>	I	B (methyldopa)
	I	C (labetalol or CCBs)
ACE inhibitors, ARBs, or direct renin inhibitors are not recommended during pregnancy.	III	C
SBP $\geq 170$ mmHg or DBP $\geq 110$ mmHg in a pregnant woman is an emergency, and admission to hospital is recommended.	I	C
In severe hypertension, drug treatment with i.v. labetalol, oral methyldopa, or nifedipine is recommended.	I	C
The recommended treatment for hypertensive crisis is i.v. labetalol or nicardipine and magnesium.	I	C
In pre-eclampsia associated with pulmonary oedema, nitroglycerin given as an i.v. infusion is recommended.	I	C
In women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia, delivery is recommended at 37 weeks. <sup>453</sup>	I	B
It is recommended to expedite delivery in pre-eclampsia with adverse conditions, such as visual disturbances or haemostatic disorders.	I	C