

## Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Management of hypertension in pregnancy – prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis: A position statement of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians

Artykuł jest wersją stanowiska w języku polskim: Prejbisz A., Dobrowolski P., Kosiński P. et al.: Management of hypertension in pregnancy – prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians. *Kardiologia Polska*, 2019; 77: 757-806. doi: 10.33963/KP.14904. Należy cytować wersję pierwotną.

© Prejbisz Aleksander, Dobrowolski Piotr, Kosiński Przemysław, Bomba-Opoń Dorota, Adamczak Marcin, Bekiesińska-Figatowska Monika, Kądziera Jacek, Konopka Anna, Kostka-Jeziorny Katarzyna, Kurnatowska Ilona, Leszczyńska-Gorzelak Bożena, Litwin Mieczysław, Olszanecka Agnieszka, Orczykowski Michał, Poniedziałek-Czajkowska Elżbieta, Sobieszczańska-Małek Małgorzata, Stolarz-Skrzypek Katarzyna, Szczepaniak-Chicheł Ludwina, Szyndler Anna, Wolf Jacek, Wielgoś Mirosław, Hoffman Piotr, Januszewicz Andrzej 2019

**Autorzy:** Aleksander Prejbisz<sup>1</sup>, Piotr Dobrowolski<sup>1</sup>, Przemysław Kosiński<sup>1</sup>, Dorota Bomba-Opoń, Marcin Adamczak, Monika Bekiesińska-Figatowska, Jacek Kądziera, Anna Konopka, Katarzyna Kostka-Jeziorny, Ilona Kurnatowska, Bożena Leszczyńska-Gorzelak, Mieczysław Litwin, Agnieszka Olszanecka, Michał Orczykowski, Elżbieta Poniedziałek-Czajkowska, Małgorzata Sobieszczańska-Małek, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Ludwina Szczepaniak-Chicheł, Anna Szyndler, Jacek Wolf, Mirosław Wielgoś<sup>2</sup>, Piotr Hoffman<sup>2</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>2</sup>

**Recenzenci:** Grzegorz Bręborowicz, Marzena Chrostowska, Anna Cyganek, Krzysztof Czajkowski, Danuta Czarnecka, Zofia Dzielińska, Anna Fijałkowska, Krzysztof J. Filipiak, Zbigniew Gaciong, Zbigniew Gąsior, Piotr Jankowski, Jarosław Kaźmierczak, Anna Klisiewicz, Anna Kwaśniewska, Krzysztof Narkiewicz, Michał Nowicki, Grzegorz Opolski, Przemysław Oszukowski, Bronisława Pietrzak, Piotr Ponikowski, Krzysztof Preis, Piotr Sieroszewski, Maciej Sterliński, Janina Stępińska, Andrzej Tykarski, Krystyna Widecka, Andrzej Więcek, Adam Witkowski, Mariusz Zimmer

## SKRÓTY

- AAP** (*American Academy of Pediatrics*) – Amerykańskie Towarzystwo Pediatryczne
- ABPM** (*ambulatory blood pressure monitoring*) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
- AF** (*atrial fibrillation*) – migotanie przedsionków
- AFL** (*atrial flutter*) – trzepotanie przedsionków
- AGA** (*appropriate for gestational age*) – wzrost odpowiedni do wieku ciążowego
- AHI** (*apnea hypopnea index*) – uśredniony wskaźnik bezdechów i oddechów spanyconych
- AKI** (*acute kidney injury*) – ostre uszkodzenie nerek
- AIAT** (*alanine transaminase*) – aktywność aminotransferazy alaninowej
- AOS** – ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- ARR** (*renin-to-aldosterone ratio*) – wskaźnik aldosteronowo-reninowy
- ASA** (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy
- AspAT** (*serum aspartate aminotransferase*) – aktywność aminotransferazy asparaginianowej
- ASPRE** – Aspirin vs Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia
- BAV** (*bicuspid aortic valve*) – dwupłatkowa zastawka aortalna
- BMI** (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała
- BPP** (*biophysical profile*) – profil biofizyczny
- CABG** (*coronary artery bypass graft*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe
- CHIPS** – Control of Hypertension in Pregnancy Study
- CKD-EPI** – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CoA** (*coarctation of aorta*) – koarktacja aorty
- CPAP** (*continous positive airway pressure*) – ciągłe ciśnienie dodatnie w drogach oddechowych
- DBP** (*diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- DIC** (*disseminated intravascular coagulation*) – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
- ECMO** (*extracorporeal membrane oxygenation*) – pozaustrojowe utlenowanie krwi
- EKG** – elektrokardiografia
- ESC** (*European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- ESH** (*European Society of Hypertension*) – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
- EVA** (*early vascular ageing*) – zjawisko wczesnego starzenia tętnic
- FDA** (*Federal Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków
- FIGO** (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
- FMD** (*fibromuscular dysplasia*) – dysplazja włóknisto-mięśniowa
- FMF** (*Fetal Medicine Foundation*) – Fundacja Medycyny Płodu
- GFR** (*glomerular filtration rate*) – wielkość przesączania kłębuszkowego
- HELLP** – *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* (zespół)
- i.v.** (*intravenous*) – dożylnie
- IABP** (*intra-aortic balloon pump*) – kontrapulsacja wewnątrzaortalna
- ICD** (*implantable cardioverter-defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator
- ISSHP** (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) – Międzynarodowe Towarzystwo do Badań Nadciśnienia w Ciąży
- IUGR** (*intrauterine growth restriction*) – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu
- IVF** (*in vitro fertilisation*) – procedury wspomaganego rozrodu
- KTG** – kardiokografia
- LDH** (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa
- LTW** – lewa tętnica wieńcowa
- LVAD** (*left ventricular assist device*) – urządzenie wspomagające pracę lewej komory
- MAP** (*mean arterial pressure*) – średnie ciśnienie tętnicze
- MDRD** – Modification of Diet in Renal Disease
- MMU** – mała masa urodzeniowa
- MR** (*magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny
- NSTEMI** (*non-ST elevation myocardial infarction*) – zawał serca bez uniesienia odcinka ST
- NT** – nadciśnienie tętnicze
- NTS** (*non-stress-test*) – test niestresowy
- OBS** (*obstructive sleep apnea*) – obturacyjny bezdech senny

**OGTT** (*oral glucose tolerance test*) – test doustnego obciążenia glukozą

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**PA** – pierwotny hiperaldosteronizm

**p.o.** (*per os*) – doustnie

**PAPP-A** (*pregnancy associated plasma protein*) – ciążowe białko osoczowe

**PChN** – przewlekła choroba nerek

**PCI** (*percutaneous coronary intervention*) – przezskórna interwencja wieńcowa

**PE** (*preeclampsia*) – stan przedrzucawkowy

**PI** (*pulsatility index*) – wskaźnik pulsacji

**PIGF** (*placental growth factor*) – czynnik wzrostu łożyska

**PPCM** (*peripartum cardiomyopathy*) – kardiomiopatia połogowa

**PPGL** (*pheochromocytoma paraganglioma*) – guz chromochłonny i przyzwojaki

**PREVEND** – Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease

**P-SCAD** (*pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection*) – spontaniczna dyssekcja tętnicy wieńcowej związana z ciążą

**RR** – ciśnienie tętnicze

**RTG** – rentgenogram

**SBP** (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

**SCAD** (*spontaneous coronary artery dissection*) – spontaniczna dyssekcja tętnicy wieńcowej

**SDB** (*sleep disordered breathing*) – zaburzenia oddychania w czasie snu

**SGA** (*small for gestational age*) – wzrost mały w stosunku do wieku ciążowego

**STEMI** (*ST elevation myocardial infarction*) – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

**STV** (*short-term variation*) – zmienność krótkoterminowa

**SVT** (*supraventricular tachycardia*) – częstoskurcze nadkomorowe

**TGF-β** (*transforming growth factor β*) – transformujący czynnik wzrostu typu β

**TSH** (*thyroid stimulating hormone*) – tyreotropina

**TTE** (*transthoracic echocardiography*) – przezklatkowe badanie echokardiograficzne

**USG** – ultrasonografia

**VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego

**VF** (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór

**VT** (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

**WHO** (World Health Organisation) – Światowa Organizacja Zdrowia

**WPW** (*Wolff-Parkinson-White syndrome*) – Wolffa, Parkinsona i White'a (zespół)

## 1. Przedmowa

Prezentowany dokument jest pierwszym wspólnym stanowiskiem trzech towarzystw naukowych zajmujących się nadciśnieniem tętniczym (NT) u kobiet w ciąży. Jego celem jest przedstawienie zasad postępowania w NT u pacjentek w ciąży, ze szczególnym naciskiem na odrębności patofizjologiczne, obraz kliniczny i następstwa NT wywołanego ciążą oraz stanu przedrzucawkowego (PE). Dokument został opracowany na podstawie analizy obowiązujących wytycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia oraz krytycznej interpretacji dostępnych danych. Rozporządzenie Ministra Zdrowia, na które w niniejszym stanowisku wielokrotnie powołują się eksperci, wprawdzie przestało obowiązywać 1 stycznia 2019 roku, niemniej ze względu na jego niewątpliwą wartość merytoryczną oraz usystematyzowanie postępowania u pacjentek z ciążą prawidłową i powikłaną niniejszy manuskrypt odnosi się do tego dokumentu oraz zawartych w nim szczegółowych zaleceń.<sup>1-9</sup>

Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (RR) w okresie ciąży stanowią istotny problem kliniczny, a obserwowany trend w kierunku późniejszego macierzyństwa i starszy wiek kobiet ciężarnych przyczyniają się do częstszego występowania tego zjawiska. NT w okresie ciąży dotyczy w Stanach Zjednoczonych i Europie 6–10% ciąż. Kobietom z przewlekłym NT (1–5% ogólnej populacji) grozi większe ryzyko rozwoju PE niż kobietom bez wcześniejszego NT (17–25% vs 3–5%). Ponadto u kobiet z przewlekłym NT w 7–20% przypadków dochodzi do pogorszenia kontroli RR w okresie ciąży (nie licząc kobiet, u których dochodzi do rozwoju stanu przedrzucawkowego). Obecność istotnie podwyższonego RR u kobiet w ciąży stanowi bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia nie tylko matki, ale także jej dziecka. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) NT i jego powikłania są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów ciężarnych kobiet w krajach rozwiniętych (ok. 16%).<sup>9-11</sup>

Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med. Aleksander  
Prejbisz, prof. nadzw. IK, Klinika  
Nadciśnienia Tętniczego, Instytut  
Kardiologii w Warszawie,  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa;  
e-mail: aprejbisz@ikard.pl

<sup>1</sup> Równorzędne pierwsze  
autorstwo

<sup>2</sup> Autorzy współdzielią funkcję  
starszego autora tej publikacji

NT sprzyja wystąpieniu małej masy urodzeniowej (MMU), zwiększa ryzyko nałożonego PE oraz przedwczesnego porodu, może powodować przedwczesne oddzielenie łożyska, wywołuje powikłania, które wymagają przedłużonej intensywnej opieki nad noworodkiem ze specjalistycznym leczeniem neonatologicznym, może być także przyczyną wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.<sup>12,13</sup>

Najgroźniejszym powikłaniem rozwijającym się u matki jest PE. W PE ryzyko wystąpienia powikłań groźnych dla matki i dziecka jest szczególnie wysokie. Każdego roku na świecie w przebiegu PE dochodzi do ponad 500 tys. zgonów płodów i noworodków oraz ponad 70 tys. zgonów ciężarnych kobiet.<sup>1,12,13</sup>

Formułowanie zaleceń dotyczących postępowania w NT w ciąży jest trudne z uwagi na dwa fakty: po pierwsze – liczba badań, zwłaszcza prospektywnych i z randomizacją, jest niewielka, po drugie – wskazania rejestracyjne leków i dane z rejestrów ograniczają możliwość formułowania wytycznych dla klas poszczególnych leków. Możliwe jest jedynie wypowiadanie się na temat możliwości stosowania wybranych preparatów.<sup>1,2,4,9,11</sup>

Większość opublikowanych dotychczas dokumentów była przygotowywana osobno przez

towarzystwa kardiologiczne i hipertensjologiczne albo przez towarzystwa ginekologiczne i położnicze.<sup>1-9</sup> Dlatego przygotowano wspólne stanowisko, tak by uniknąć rozbieżności odnośnie do formułowanych zaleceń i stworzyć jeden praktyczny dokument mogący stanowić przewodnik dla lekarzy sprawujących opiekę nad kobietą z NT przed ciążą i w jej trakcie, a także w okresie połogu.

## 2. Ocena siły rekomendacji

Członkowie grupy roboczej, która opracowała niniejsze stanowisko, dokonali dokładnego przeglądu opublikowanych wyników badań dotyczących postępowania – w tym prewencji, rozpoznawania, leczenia i odległego rokowania – w przypadku NT podczas ciąży. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono oraz skategoryzowano, posługując się uprzednio sprecyzowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w **TABELACH 2.1 i 2.2** zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). W celu uproszczenia przekazu przy prezentowaniu poszczególnych rekomendacji pominięto podawanie klasy zaleceń, uznając za równoważne użycie sformułowań:

- zaleca się/wskazane jest (klasa I)
- należy rozważyć (klasa IIa)
- można rozważyć (klasa IIb)
- nie zaleca się (klasa III).

Dodatkowo w tabelach zastosowano kolory do oznaczenia klasy zaleceń: zielony (klasa I), żółty (klasa IIa i IIb) oraz czerwony (klasa III).<sup>3</sup> Ponadto oceniono poziom wiarygodności dowodów z badań będących podstawą formułowania zaleceń (**TAB. 2.2**).

## 3. Zastosowane definicje i podział nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie ciąży

Biorąc pod uwagę odrębności patofizjologiczne, różnice w obrazie klinicznym i postępowaniu, NT w okresie ciąży można podzielić na 2 stany kliniczne (**RYC. 3.1**)<sup>1,4</sup>:

- NT przewlekłe – występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się zazwyczaj 6 tygodni i dłużej po porodzie, które może zostać zaklasyfikowane jako:
  - NT pierwotne
  - NT wtórne
- stany nadciśnieniowe związane z ciążą, w których obrębie rozróżnia się:
  - NT wywołane ciążą – rozwijające się po 20. tygodniu ciąży i ustępujące zazwyczaj w ciągu 6 tygodni po porodzie
  - PE.

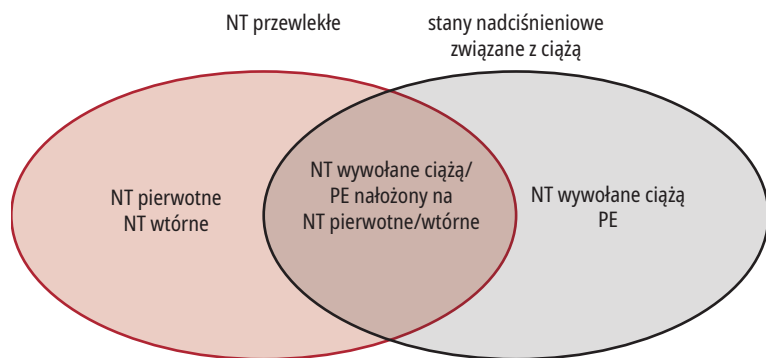
Należy zaznaczyć, że nie są to stany kliniczne wykluczające się wzajemnie, to znaczy u kobiety z NT przewlekłym może dojść do wystąpienia PE – **NT przewlekłe (występujące przed ciążą) z nałożonym PE**.

**TABELA 2.1.** Klasa zaleceń

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
klasa I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	jest zalecane/jest wskazane
klasa II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
klasa IIa	dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	należy rozważyć
klasa IIb	przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć
klasa III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

**TABELA 2.2.** Poziom dowodów

Poziom dowodów	Definicja
poziom A	dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
poziom B	dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
poziom C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów



**RYCINA 3.1.** Podział nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie ciąży<sup>1,4</sup>  
Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy

Wyodrębnia się również inne sytuacje kliniczne u kobiet w okresie ciąży, które zostały przedstawione w **TABELI 3.1.**

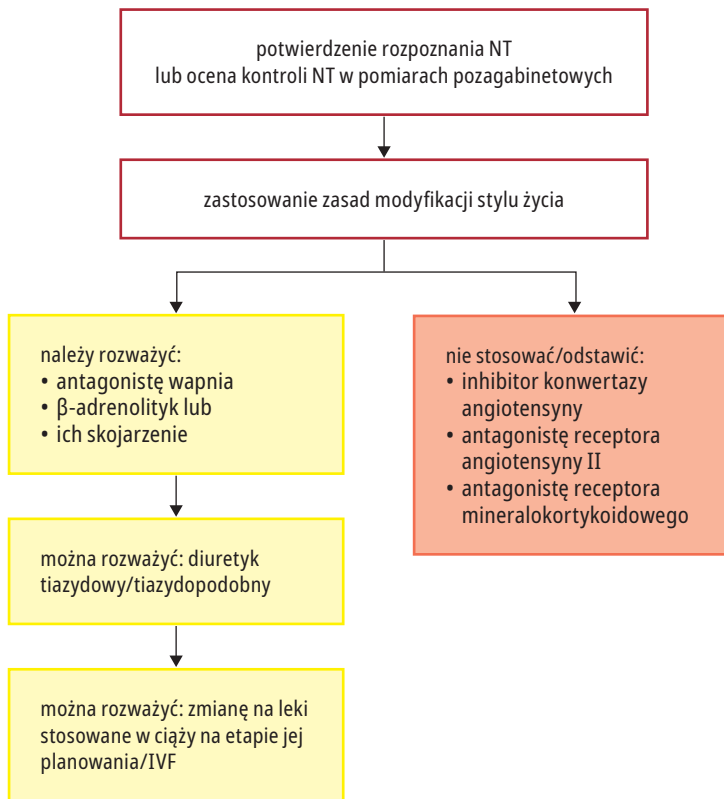
Podkreśla się, że graniczny moment – 20. tydzień ciąży – powinien być traktowany jedynie jako punkt orientacyjny w ocenie klinicznej. Różnicowanie postaci NT w okresie ciąży utrudnia ponadto fakt, że maksimum fizjologicznego obniżenia RR przypada w 16.–18. tygodniu ciąży, co może maskować NT przewlekłe, a powrót do wartości RR sprzed okresu ciąży następuje dopiero w III trymestrze. Dodatkowo często nie ma danych dotyczących wartości RR sprzed okresu ciąży.<sup>14</sup> Niezależnie od wymienionych okoliczności w przebiegu ciąży fizjologicznej dochodzi do obniżenia RR krwi. Reakcja ta jest zachowana u kobiet z nadciśnieniem przewlekłym. Zawsze należy rozważyć możliwość nałożenia się nadciśnienia wywołanego ciążą na nadciśnienie przewlekłe, jeżeli w przebiegu ciąży nagle obserwowany jest wzrost RR.

**TABELA 3.1.** Definicje i podział nadciśnienia tętniczego w ciąży<sup>1-3</sup>

Stan	Definicja	Konsekwencje dla matki	Konsekwencje dla płodu/dziecka
NT przewlekłe	NT występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tyg. ciąży, zwykle utrzymujące się przez ponad 6 tyg. od zakończenia ciąży. W obrębie NT występującego przed ciążą można wyróżnić NT pierwotne lub wtórne	zależne od przebiegu NT, zwłaszcza jego wtórnych postaci, m.in. zwiększone ryzyko rozwoju PE, zakończenia ciąży cięciem cesarskim, porodu przedwczesnego	mogą być związane z MMU, koniecznością intensywnej opieki neonatologicznej, IUGR i wewnątrzmacicznym obumarciem płodu
NT wywołane ciążą	NT rozwijające się <i>de novo</i> po 20. tyg. ciąży, w którego przebiegu nie występują białkomocz oraz nieprawidłowości biochemiczne lub hematologiczne. NT wywołane ciążą zwykle ustępuje w ciągu 6 tyg. od zakończenia ciąży	zwiększone ryzyko rozwoju PE	rzadsze niż w przypadku NT występującego przed ciążą, związane z MMU, koniecznością intensywnej opieki neonatologicznej, IUGR i wewnątrzmacicznym obumarciem płodu
PE	NT rozwijające się <i>de novo</i> po 20. tyg. ciąży współistniejące z: nowo rozpoznanymi białkomoczem i/lub uszkodzeniem nerek matki, dysfunkcją wątroby matki, objawami neurologicznymi, hemolizą lub trombocytopenią i/lub IUGR	zwiększone ryzyko powikłań, ze zgonem łącznie	zwiększone ryzyko powikłań, m.in. IUGR i zgonu
PE nałożony na przewlekłe NT w ciąży	rozwój PE u kobiet z przewlekłym NT	zwiększone ryzyko powikłań, ze zgonem łącznie	zwiększone ryzyko powikłań, m.in. IUGR i zgonu
<b>Inne stany kliniczne</b>			
NT białego fartucha	podwyższone wartości RR w pomiarach gabinetowych, prawidłowe wartości RR w pomiarach poza gabinetem lekarskim	zwiększone ryzyko rozwoju PE	
NT ukryte	prawidłowe wartości RR w pomiarach gabinetowych, podwyższone wartości RR w pomiarach poza gabinetem lekarskim	brak danych	brak danych
prześciowe NT wywołane ciążą	NT rozpoznawane w II i III trymestrze ciąży, zwykle w pomiarach gabinetowych, ustępujące w ciągu kilku godzin	zwiększone ryzyko rozwoju NT wywołanego ciążą i PE	
NT niesklasyfikowane	NT rozpoznane po 20. tyg. ciąży u kobiet bez informacji dotyczących wcześniejszych wartości RR – należy traktować jak NT wywołane ciążą		

Skróty: IUGR – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, MMU – mała masa urodzeniowa, NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze





**RYCINA 4.1.** Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie rozrodczym  
Skróty: IVF – procedury wspomaganego rozrodu, NT – nadciśnienie tętnicze

**TABELA 4.1.** Metody ilościowe i jakościowe oceny białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym i w ciąży<sup>a</sup>

Metoda	Punkt odcięcia znamiennego białkomoczu
<b>Metody jakościowe</b>	
badanie ogólne moczu	ocena jakościowa obecności białkomoczu >15–30 mg/dl <sup>a</sup>
ocena paskowa	ocena zmiany koloru paska względem wzorca
automatyczna ocena paskowa	poziom (+) wskazujący na konieczność dalszych badań poziom (++) odpowiada proteinurii 1 g/l
<b>Metody ilościowe</b>	
próbka moczu	iloraz stężenia białka i kreatyniny >30 mg/mmol lub 0,26 mg/mg (zaokrąglane do >30 mg/g)
zbiórka moczu	białkomoczu >300 mg/24 godz.

<sup>a</sup> w zależności od metody

#### 4. Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie rozrodczym

Postępowanie diagnostyczne i sposób leczenia kobiet z NT planujących ciążę mogą wpłynąć na przebieg ciąży oraz dalsze losy matki i dziecka.<sup>15</sup> Z uwagi na znaczący odsetek ciąż nieplanowanych każdą miesiączkującą kobietę z NT należy traktować jako potencjalnie będącą w ciąży. W związku z tym autorzy przedstawili zarówno ogólne zasady postępowania u kobiet

z przewlekłym NT w okresie rozrodczym, jak i szczegółowe zalecenia postępowania u kobiet z NT planujących ciążę.

##### 4.1. Diagnostyka nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie rozrodczym

Obowiązujące wytyczne postępowania w NT nie przedstawiły odrębnych zasad diagnostyki u kobiet w okresie rozrodczym, w tym także u kobiet planujących ciążę.<sup>2,4</sup> U kobiet z podwyższonymi wartościami RR w gabinecie lekarskim wskazane jest wykluczenie efektu białego fartucha i potwierdzenie rozpoznania NT w pomiarach RR poza gabinetem lekarskim – wykonanie całodobowej rejestracji RR lub pomiarów domowych RR (RYC. 4.1). W przypadku braku możliwości wykonania pomiarów poza gabinetem zaleca się potwierdzenie rozpoznania NT w czasie kilkukrotnych pomiarów w gabinecie, najlepiej wykonywanych przez pielęgniarkę.<sup>16,17</sup>

Wytyczne postępowania w NT preferują do określenia stopnia nasilenia uszkodzeń narządowych związanych z NT ocenę albuminurii. W praktyce badanie to jednak wykonuje się w Polsce rzadko.<sup>3,4</sup> Z kolei wytyczne postępowania w NT u kobiet w ciąży podkreślają zasadność oceny białkomoczu, a nie albuminurii, nie wskazując jednoznacznie preferowanej metody oceny, zwłaszcza ilościowej (TAB. 4.1).<sup>1,8</sup> Biorąc pod uwagę konieczność sformułowania praktycznych wytycznych, które ujednolicią sposób postępowania, autorzy zalecają, by u każdej kobiety z NT w okresie rozrodczym przynajmniej raz ocenić obecność białkomoczu za pomocą metody jakościowej (badanie ogólne moczu lub test paskowy). W przypadku nieprawidłowego wyniku należy oznaczyć białkomoczu ilościowo. Z kolei u każdej kobiety z NT planującej ciążę należy rozważyć ilościową ocenę białkomoczu (RYC. 4.2). Nie ustalono jednoznacznie preferowanej metody oceny ilościowej białkomoczu. W warunkach ambulatoryjnych można rozważyć sprawdzenie ilorazu stężenia białka i kreatyniny w porannej próbce moczu lub wydalania białka w całodobowej zbiorce moczu (TAB. 4.1).

U każdej kobiety z NT planującej ciążę zaleca się wykonanie badań podstawowych zgodnie z obowiązującymi wytycznymi: morfologii, stężenia glukozy na czczo, lipidogramu, stężenia sodu, potasu, kwasu moczowego i kreatyniny (oszacowanie eGFR), aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT), stężenia tyreotropiny (TSH), badania ogólnego moczu z oceną osadu oraz badania elektrokardiograficznego (EKG).<sup>3,4</sup>

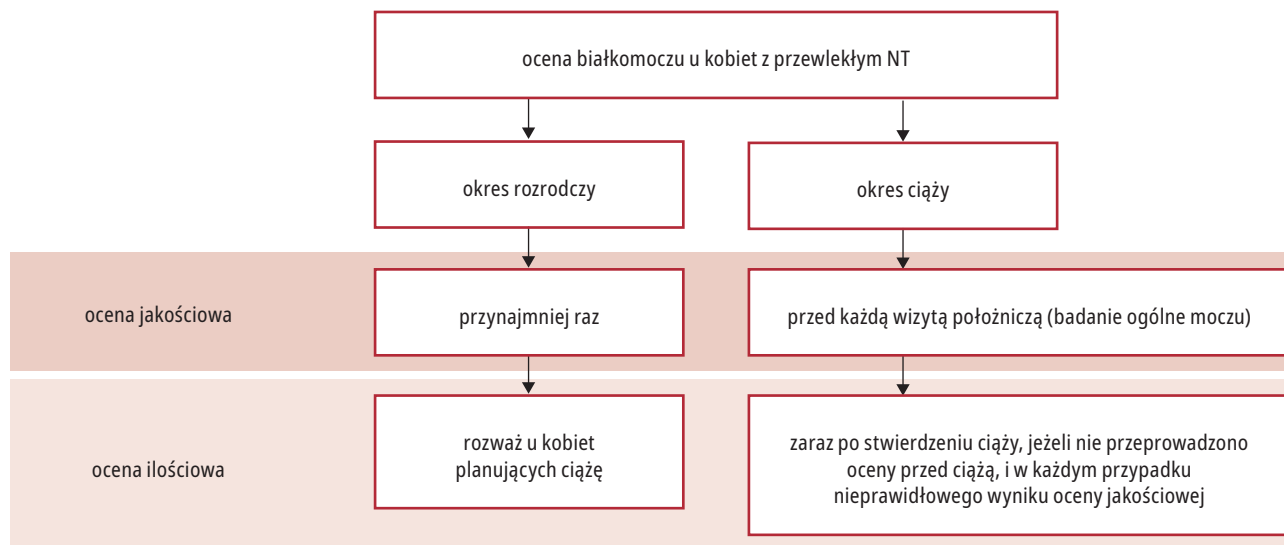
U każdej kobiety z NT planującej ciążę należy na podstawie rutynowych badań oraz szczegółowego wywiadu lekarskiego rozważyć konieczność badań przesiewowych w kierunku wtórnych postaci NT (TAB. 4.2).<sup>3,4,18</sup>

Wśród kobiet planujących ciążę – z uwagi na przynależność do młodszej grupy wiekowej – występowanie NT wtórnego może dotyczyć przewlekłej miąższowej choroby nerek (np. refluks

**TABELA 4.2.** Objawy i wyniki badań, które mogą wskazywać na obecność wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego (NT) oraz badania przesiewowe w kierunku wtórnych postaci NT<sup>3,4</sup>

Przyczyna NT	Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, podmiotowym, badaniach podstawowych i dodatkowych wskazujące na wtórną przyczynę NT				Badanie pierwszego wyboru (przesiewowe) u kobiet planujących ciążę i w ciąży
	Badanie podmiotowe	Badanie przedmiotowe	Badanie podstawowe	Badania dodatkowe	
mięszkowa choroba nerek	wywiady zakażenia lub nieprawidłowości budowy dróg moczowych, krwimocz, nadużywanie leków przeciwbólowych, choroby nerek w wywiadach rodzinnych	powiększone palpacyjnie nerki (w przypadku zwyrodnienia torbielowatego nerek)	obecność białka, erytrocytów lub leukocytów w moczu, zmniejszone GFR	różnie nasilone albuminuria i białkomocz	USG nerek
pierwotny hiperaldosteronizm	osłabienie mięśniowe, poliuria, polidypsja, wywiady rodzinne, zwłaszcza ciężkiego NT lub hipokaliemii o wczesnym początku i incydentów naczyniowo-mózgowych w wieku <40 lat, współistnienie z OSA	zaburzenia rytmu serca	hipokaliemia (samoistna lub wywoływana lub nasilona przez diuretyki), hipernatremia	przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu, nasilone powikłania narządowe NT, podwyższone wartości RR w nocy oraz zmniejszone obniżenie RR w nocy	wskaźnik aldosteronowo-reninowy (u kobiet w ciąży wyniki fałszywie ujemne)
FMD	wiek <30 lat NT o wczesnym początku, nasilenie lub pogorszenie kontroli NT, oporne lub złośliwe NT, wywiad FMD w innym obszarze naczyniowym, wywiad rozwarstwienia tętnicy FMD w wywiadzie rodzinnym, niewyjaśniony incydent neurologiczny	szmer naczyniowy w śródbrzuchu	szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w toku przyjmowania inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron), hipokaliemia	USG nerek: różnica długości nerek >1,5 cm, mała nerka	USG dopplerowskie tętnic nerkowych
guz wydzielający katecholaminy	napadowe zwwyżki RR, bóle głowy, wzmożona potliwość, kołatanie serca i błądność skóry, uczucie niepokoju, hipotensja ortostatyczna, guz chromochłonny w wywiadach rodzinnych	zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłókniakowatości (plamy kawowe, nerwiakowłókniaki)	hiperglikemia	przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu (lub czasami poza nadnerczami)	oznaczenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu lub frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu
koarktacja aorty	chromanie przestankowe, bóle głowy, utraty przytomności, krwawienia z nosa	słyszalne szmery w okolicy przedsercowej lub międzyłopatkowej, zmniejszenie i osłabienie tętna na tętnicach udowych oraz obniżenie ciśnienia w tętnicy udowej w porównaniu z jednoczesnym pomiarem ciśnienia na kończynie górnej, różnica RR między lewą a prawą kończyną górną	w RTG klatki piersiowej obraz „3”, nadżerki na dolnych krawędziach żeber	nieprawidłowości w badaniu echokardio-graficznym	badanie echokardio-graficzne

Skróty: FMD – dysplazja włókno-mięśniowa, GFR – wielkość przesączania kłębuszkowego, NT – nadciśnienie tętnicze, OSA – obturacyjny bezdech senny, RR – ciśnienie tętnicze, RTG – radiogram, USG – ultrasonografia



**RYCINA 4.2.** Ocena białkomoczu u kobiet przed ciążą, w okresie ciąży i po jej zakończeniu

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze

pęcherzowo-moczowodowy, kłębuszkowe zapalenie nerek), dysplazji włókniasto-mięśniowej (FMD) tętnic nerkowych, guza chromochłonnego, koarktacji aorty czy pierwotnego hiperaldosteronizmu. Wtórne formy NT dotyczą około 0,2% wszystkich ciąż i są rozpoznawane u 2–5% kobiet z NT w ciąży leczonych w wyspecjalistycznych ośrodkach.<sup>18</sup> U pacjentek z NT planujących ciążę należy pogłębić diagnostykę NT o badanie USG nerek i badanie dopplerowskie tętnic nerkowych. Należy rozważyć wykonanie badania echokardiograficznego (ocena powłok oraz poszukiwanie wtórnej przyczyny NT, np. koarktacji aorty u kobiety ze szmerem nad sercem w badaniu fizykalnym). Jego nieodłącznym elementem powinna być ocena aorty zstępującej w projekcji nadmostkowej.<sup>3,4</sup> U kobiet z przewlekłym NT planujących ciążę należy ocenić ryzyko wystąpienia PE – zagadnienie to omówiono szczegółowo w ROZDZIALE 5.6.1.

#### 4.2. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie rozrodczym

U kobiet w okresie rozrodczym należy wdrażać zasady modyfikacji stylu życia zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania w NT. Szczególny nacisk powinien zostać położony na elementy o potencjalnym wpływie na dobrostan płodu: zaprzestanie palenia papierosów oraz spożywania alkoholu, a także zmniejszenie masy ciała.<sup>4</sup> Wybór leczenia farmakologicznego u kobiet w okresie rozrodczym z NT podlega takim samym zasadom jak u innych pacjentów i jest determinowany przez indywidualny profil ryzyka, profile hemodynamiczny i metaboliczny, z preferencją stosowania preparatów złożonych od początku wdrażania leczenia.<sup>3,4</sup> W tej grupie pacjentek należy jednak zawsze uwzględnić plany prokreacyjne oraz ograniczenia w stosowaniu leków

potencjalnie teratogennych. Ponieważ wiele ciąż nie jest planowanych, u kobiet w okresie rozrodczym nie zaleca się leczenia inhibitorami reniny, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II i antagonistami receptora mineralokortykoidowego, rezerwując te grupy leków jedynie dla chorych ze szczególnymi wskazaniami (cukrzyca typu 1, cukrzycowa choroba nerek, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek [PChN], pierwotny hiperaldosteronizm). W przypadku ich zastosowania należy przekazać choremu informację o potencjalnej teratogenności i konieczności natychmiastowego zaprzestania terapii po zająciw w ciążę (taką informację należy przekazać również wszystkim kobietom w okresie rozrodczym).<sup>2-4</sup> U kobiet w wieku rozrodczym w celu doraźnego obniżenia RR należy preferować klonidynę i antagonistów wapnia. Spośród 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych u kobiet w okresie rozrodczym powinno się rozważyć stosowanie antagonistów wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe) i/lub  $\beta$ -adrenolityków. Można rozważyć także stosowanie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych, ale terapia tymi lekami musi zostać zaprzestana w okresie ciąży (RYC. 4.1). U kobiet z NT planujących ciążę należy rozważyć stosowanie  $\beta$ -adrenolityku, którego w razie konieczności kontynuacji terapii w okresie ciąży nie trzeba będzie zmieniać (zob. ROZDZ. 7.2). Do podstawowych połączeń 2-lekowych wykorzystywanych w leczeniu NT – dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe oraz możliwych do zastosowania u kobiet w okresie rozrodczym – należy zaliczyć skojarzenie dihydropirydynowego antagonisty wapnia i  $\beta$ -adrenolityku oraz antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego (dostępne są preparaty



### Diagnostyka nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie rozrodczym – zalecenia

U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się potwierdzenie rozpoznania NT w pomiarach poza gabinetem lekarskim	Poziom B
U kobiet w wieku rozrodczym z NT zaleca się wykonanie jakościowej oceny w kierunku obecności białkomoczu	Poziom C
U każdej kobiety z NT planującej ciążę należy rozważyć wykonanie ilościowej oceny białkomoczu	Poziom C
U każdej kobiety z NT planującej ciążę zaleca się wykonanie badań podstawowych: morfologii krwi obwodowej, stężenia glukozy w osoczu na czczo, lipidogramu, stężenia w surowicy sodu, potasu, kwasu moczowego i kreatyniny (szacowanie eGFR), TSH, aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT), badania ogólnego moczu z oceną osadu i EKG	Poziom C
U kobiet z NT w wieku rozrodczym z nieprawidłowościami w badaniach przedmiotowym, podmiotowym lub podstawowych i dodatkowych wskazujących na wtórną przyczynę NT zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku wtórnych postaci NT	Poziom C
U kobiet z NT planujących ciążę zaleca się wykonanie badania USG nerek i badania dopplerowskiego tętnic nerkowych w celu wykluczenia chorób nerek i zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD	Poziom C
U kobiet z NT planujących ciążę należy rozważyć uzupełnienie wykonanych badań o badanie echokardiograficzne	Poziom C

Skróty: AlAT – aktywność aminotransferazy alaninowej, AspAT – aktywność aminotransferazy asparaginianowej, eGFR – szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, EKG – elektrokardiografia, FMD – dysplazja włókno-mięśniowa, NT – nadciśnienie tętnicze, TSH – tyreotropina, USG – ultrasonografia

### Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie rozrodczym – zalecenia

U kobiet w okresie rozrodczym zaleca się ocenę stopnia RR w pomiarach poza gabinetem lekarskim	Poziom B
U kobiet w okresie rozrodczym zaleca się wdrażanie modyfikacji stylu życia, a zwłaszcza zaprzestanie palenia papierosów i spożycia alkoholu oraz redukcję masy ciała	Poziom B
U kobiet w okresie rozrodczym nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitorów reniny i antagonistów receptora mineralokortykoidowego	Poziom B
U kobiet z NT w okresie rozrodczym należy rozważyć stosowanie $\beta$ -adrenolityków i/lub antagonistów wapnia	Poziom C
U kobiet z NT w okresie rozrodczym można rozważyć stosowanie diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych	Poziom C
Można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami typowo stosowanymi w czasie ciąży – już na etapie jej planowania	Poziom C
Można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami typowo stosowanymi w czasie ciąży u kobiet, u których planowana jest procedura wspomaganego rozrodu	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, RR – ciśnienie tętnicze

złożone oparte na tych skojarzeniach).<sup>3</sup> U kobiet w okresie rozrodczym można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami typowo stosowanymi w ciąży – już na etapie jej planowania (zwłaszcza labetalol i nifedypina o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku gdyby leki te były w przyszłości dostępne w Polsce; RYC. 4.1). U pacjentek, u których planuje się procedurę wspomaganego rozrodu, można rozważyć stosowanie leków zalecanych w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży u kobiety z przewlekłym NT optymalnym postępowaniem jest zastąpienie dotychczas stosowanego leczenia preparatami o udokumentowanym odpowiednim profilu bezpieczeństwa w ciąży (zob. ROZDZ. 5.7).

## 5. Postępowanie z chorobą z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w ciąży

### 5.1. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego i pomiary ciśnienia tętniczego

#### 5.1.1. Pomiary ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

W gabinecie lekarskim należy preferować pomiar RR aparatem automatycznym posiadającym odpowiednią walidację.<sup>4</sup> Zalecenia dotyczące

metodyki wykonywania pomiarów gabinetowych u kobiet w ciąży przedstawiono w TABELI 5.1. Pomiary RR jest preferowaną metodą pomiarów poza gabinetem lekarskim, autorzy wytycznych uznali, iż pomiary domowe z uwagi na powszechną dostępność aparatów stanowią alternatywną metodę oceny RR. Zasady wykonywania pomiarów domowych przedstawiono w TABELI 5.1.

Przy wykonywaniu pomiarów zarówno poza gabinetowych, jak i gabinetowych bardzo istotny jest prawidłowy rozmiar mankietu. Należy użyć dużego mankietu, jeśli środkowa część ramienia jest szersza niż 33 cm.<sup>3,19</sup> Lista walidowanych automatycznych aparatów do pozagabinetowych i gabinetowych pomiarów RR znajduje się na stronie <http://bhsoc.org/bp-monitors/bp-monitors/>.<sup>20</sup>

Wykonanie całodobowej rejestracji RR należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych:

- wykluczenie nadciśnienia białego fartucha
- u pacjentek z wysokim prawidłowym RR (130–139/85–89 mm Hg) i zaburzeniami metabolicznymi – wykluczenie NT ukrytego

**TABELA 5.1. Zasady wykonywania gabinetowych i domowych pomiarów ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży (zmodyfikowane)<sup>3,4</sup>**

Pomiar gabinetowy	Pomiar domowy
<p>aparat automatyczny posiadający walidację do pomiarów gabinetowych w okresie ciąży</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozmiar mankietu dobrany do wielkości ramienia pacjentki (w idealnym mankiecie część gumowa powinna mieć długość 80%, a szerokość 40% obwodu ramienia)</li> <li>zakaz picia kawy i palenia papierosów przez pacjentkę co najmniej 30 min przed pomiarem</li> <li>kilkuminutowy odpoczynek w pozycji siedzącej z podpartymi plecami, w cichym pomieszczeniu, bezpośrednio przed pomiarem</li> <li>pacjentka w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami, kończyna górna obnażona, bez uciskającej odzieży, luźno wsparta ze zgięciem łokciowym na poziomie 4. międzyżebra</li> <li>mankiet na wysokości serca niezależnie od pozycji ciała pacjentki</li> <li>pierwszy pomiar na obu kończynach górnych, kolejne pomiary należy wykonywać na ręce, na której zmierzono wyższą wartość RR</li> <li>dla ustalenia wartości RR należy obliczyć średnią z 2 pomiarów przeprowadzonych w czasie tej samej wizyty w odstępach 1–2 min</li> <li>3. pomiar przeprowadza się (i uwzględnia w wyliczeniu średniej), jeśli różnica między 1. a 2. pomiarem przekracza 10 mm Hg</li> </ul>	<p>aparat automatyczny posiadający walidację do pomiarów domowych w okresie ciąży</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pomiary należy wykonywać przez 7 kolejnych dni przed wizytą lekarską – u kobiet w ciąży z leczonym NT w I trymestrze ciąży lub w celu oceny wysokości RR u kobiet w ciąży z NT białego fartucha lub z przejściowym NT</li> <li>pomiary należy wykonywać codziennie – kobiety z NT przewlekłym w II i III trymestrze ciąży oraz kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE</li> <li>należy wykonywać po 2 pomiary w kilkuminutowych odstępach, rano i wieczorem, o stałych porach, w równych odstępach czasu (np. 6.00–18.00, 7.00–19.00 itp.) – schemat 2×2</li> <li>pomiary powinny być wykonywane bezpośrednio przed przyjęciem leków i przed jedzeniem</li> <li>pomiary należy wykonywać zgodnie z zasadami pomiarów gabinetowych</li> <li>pacjentka powinna zapisywać uzyskane wartości RR w poszczególnych pomiarach w kolejnych dniach w dzienniczku samokontroli (ZAŁ. 1); istnieje możliwość stosowania aparatów z pamięcią lub z drukarką</li> <li>średnie RR dla pomiarów domowych oblicza się, pomijając wartości z pierwszej doby prowadzenia pomiarów</li> </ul>

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze

- wraz z pomiarami domowymi w ocenie RR pozagabinetowego w monitorowaniu skuteczności leczenia (w miarę dostępności metody)
- w przypadku dużej rozbieżności pomiędzy wynikami pomiarów gabinetowych i domowych i/lub dużej zmienności uzyskiwanych w tych metodach wyników
- u chorych z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek (PChN).

### 5.1.2. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego u pacjentek w ciąży

Definicja NT w ciąży opiera się na wartościach RR uzyskanych w pomiarach gabinetowych. NT należy rozpoznać, jeśli skurczowe RR  $\geq 140$  mm Hg i/lub rozkurczowe RR  $\geq 90$  mm Hg. NT w ciąży można zaklasyfikować jako łagodne (140–159/90–109 mm Hg) lub ciężkie ( $\geq 160/110$  mm Hg).<sup>1,4</sup> Rozpoznanie łagodnego NT należy potwierdzić w pomiarach pozagabinetowych, a jeżeli te są niedostępne – w trakcie dwóch osobnych wizyt. Zaleca się skierowanie do szpitala w przypadku wartości skurczowego RR  $\geq 160$  mm Hg lub rozkurczowego RR  $\geq 110$  mm Hg w kilkukrotnych pomiarach w ciągu 15–30 minut (RYC. 5.1).<sup>1,14</sup> Zwykle dopiero po skończonym 20. tygodniu ciąży pacjentkę kieruje się do szpitala położniczego. Wcześniej opiekę nad nią sprawuje zwykle internista, kardiolog lub hipertensjolog.

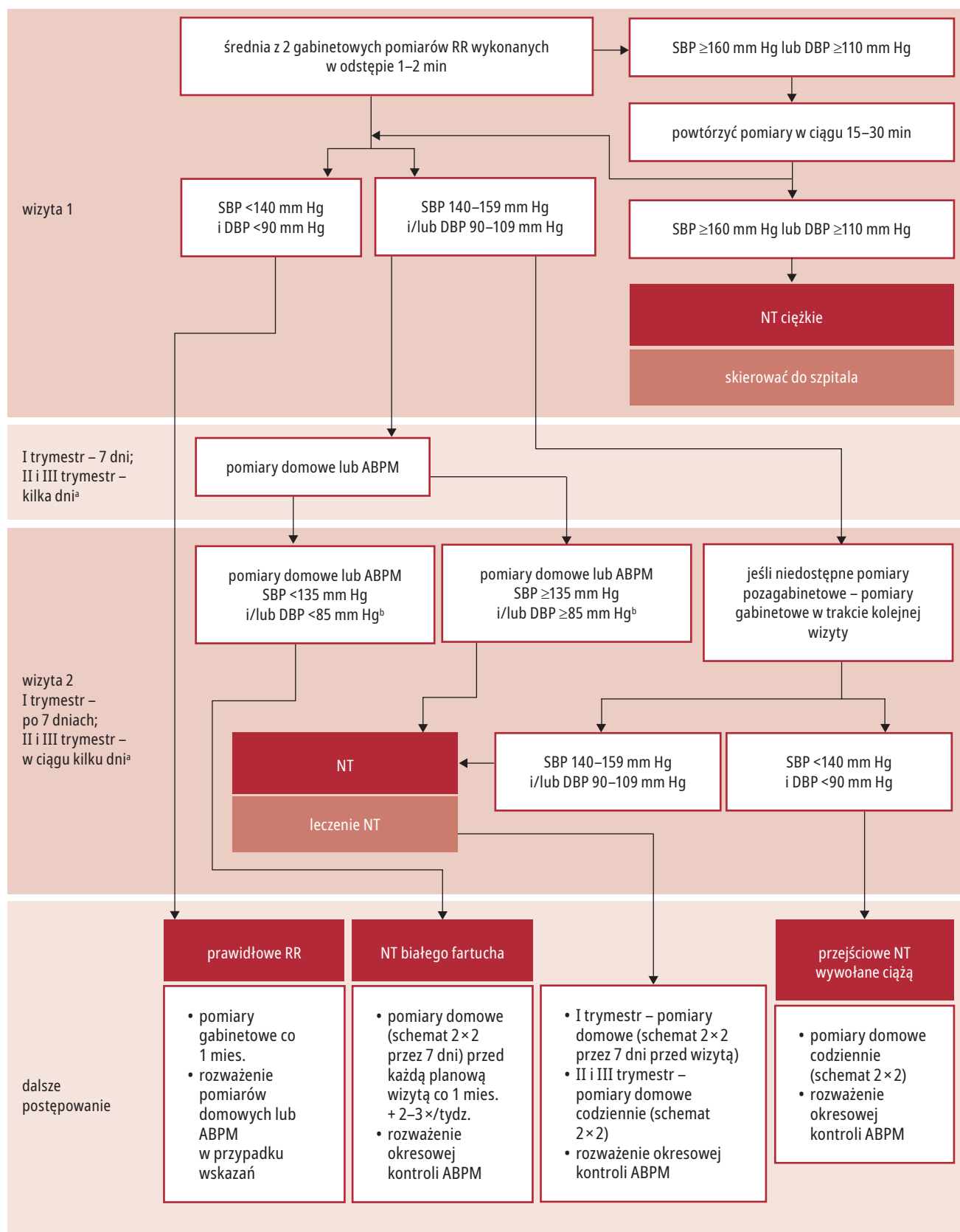
Ważnym zagadnieniem jest ustalenie wartości granicznych RR dla rozpoznania NT w pomiarach pozagabinetowych. Liczba badań, w których oceniano wartości RR w okresie ciąży w pomiarach poza gabinetem lekarskim, jest ograniczona. Autorzy niektórych zaleceń, biorąc pod uwagę wyniki dotychczasowych badań, jako dane

graniczne w całodobowej rejestracji RR przyjmują wartości nieznacznie niższe niż w populacji ogólnej (średnia z dnia  $\geq 130/80$  mm Hg i średnia z nocy  $\geq 110/70$  mm Hg).<sup>1,16</sup> Autorzy prezentowanego dokumentu uznali, że z uwagi na brak jednoznacznych danych wskazujących na znaczenie rokownicze i w celu uniknięcia zbyt intensywnego leczenia w okresie ciąży należy stosować te same wartości graniczne nieprawidłowych wartości RR jak w populacji ogólnej:<sup>4</sup>

- średnia z dnia w całodobowej rejestracji RR oraz średnie wartości RR w pomiarach domowych  $\geq 135$  i/lub  $\geq 85$  mm Hg
- średnia z nocy w całodobowej rejestracji RR  $\geq 120$  i/lub  $\geq 70$  mm Hg.

### 5.1.3. Ocena dynamiki zmian wartości ciśnienia tętniczego u kobiet w okresie ciąży

Nie ustalono optymalnego schematu wykonywania pomiarów domowych RR u kobiet w okresie ciąży. Autorzy stanowiska, proponując schemat wykonywania pomiarów domowych dla pacjentek w tym stanie, kierowali się koniecznością ściślejszego monitorowania RR w trymestrach II i III, a także faktem, że w celu bardziej wiarygodnej oceny wartości RR każdorazowo powinno się wykonywać po 2 pomiary.<sup>21</sup> W celu oceny stopnia kontroli RR u kobiet w ciąży z leczonym NT w I trymestrze ciąży lub w celu oceny wysokości RR u kobiet w ciąży z NT białego fartucha zaleca się wykonywanie pomiarów domowych: zgodnie ze schematem siedmiodniowym (ZAŁ. 1) przed wizytami kontrolnymi (co 1 mies.) oraz 2–3 pomiary tygodniowo poza okresami 7-dniowymi. U kobiet z NT przewlekłym w II i III trymestrze ciąży oraz u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE poleca się wykonywanie



**RYCINA 5.1.** Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i pomiaru ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

**a** w zależności od stanu klinicznego i możliwości ustalenia terminu kolejnej wizyty

**b** średnia z pomiarów domowych lub średnia z okresu dnia w ABPM

Skróty: ABPM – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego, DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe, NT – nadciśnienie tętnicze, RR – ciśnienie tętnicze, SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe

Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego w ciąży i pomiary ciśnienia tętniczego w ciąży – zalecenia	
Do pomiarów gabinetowych RR należy rozważyć stosowanie automatycznych aparatów posiadających odpowiednią walidację	Poziom C
Dla ustalenia wartości RR zaleca się obliczenie średniej z 2 pomiarów przeprowadzonych w czasie tej samej wizyty w odstępach 1–2 min	Poziom C
Wartości graniczne dla rozpoznania NT w ciąży to RR skurczowe $\geq 140$ mm Hg i/lub rozkurczowe $\geq 90$ mm Hg w pomiarze gabinetowym potwierdzone w pomiarach pozagabinetowych w przeciągu 7 dni w I trymestrze i w ciągu kilku <sup>a</sup> dni w trymestrach II i III	Poziom C
W przypadku braku dostępu do pomiarów pozagabinetowych należy rozważyć potwierdzenie rozpoznania NT w pomiarach gabinetowych w trakcie kolejnej wizyty w ciągu 7 dni w I trymestrze i w ciągu kilku <sup>a</sup> dni w trymestrach II i III	Poziom C
W celu potwierdzenia rozpoznania NT zaleca się pomiary domowe (po 2 pomiary rano i 2 pomiary wieczorem; <b>ZaŁ. 1</b> ) lub całodobową rejestrację RR	Poziom C
Zaleca się skierowanie pacjentki do szpitala w przypadku wartości skurczowego RR $\geq 160$ mm Hg lub rozkurczowego RR $\geq 110$ mm Hg w kilkukrotnych pomiarach w ciągu 15–30 min	Poziom C
W celu oceny stopnia kontroli RR u kobiet w ciąży z leczonym NT w I trymestrze ciąży lub w celu oceny wysokości RR u kobiet w ciąży z NT białego fartucha zaleca się wykonywanie pomiarów domowych: w schemacie 7-dniowym ( <b>ZaŁ. 1</b> ) przed wizytami kontrolnymi (co 1 mies.) oraz 2–3 pomiary tygodniowo poza okresami 7-dniowymi	Poziom C
U kobiet z NT przewlekłym w II i III trymestrze ciąży oraz u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE zaleca się wykonywanie domowych pomiarów RR – po 2 pomiary rano (odstęp 1–2 min) i po 2 pomiary wieczorem (odstęp 1–2 min) – przed posiłkiem i przed przyjęciem leków (schemat 2 × 2)	Poziom C
<p>Należy rozważyć wykonanie całodobowej rejestracji RR w następujących sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczenie NT białego fartucha u pacjentek z ciśnieniem wysokim prawidłowym i zaburzeniami metabolicznymi – wykluczenie NT ukrytego</li> <li>wraz z pomiarami domowymi w ocenie RR pozagabinetowego w monitorowaniu skuteczności leczenia (w miarę dostępności metody)</li> <li>w przypadku dużej rozbieżności pomiędzy wynikami pomiarów gabinetowych i domowych i/lub dużej zmienności uzyskiwanych w tych metodach wyników</li> <li>u kobiet z cukrzycą/PChN</li> </ul>	

<sup>a</sup> w zależności od stanu klinicznego i możliwości ustalenia terminu kolejnej wizyty

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PChN – przewlekła choroba nerek, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze

Badania diagnostyczne u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży – zalecenia	
W czasie pierwszej wizyty kardiologicznej/hipertensjologicznej po potwierdzeniu ciąży przez ginekologa zaleca się ocenę: aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, LDH), funkcji wątroby (INR, stężenie bilirubiny i albuminy), stężenia kreatyniny oraz elektrolitów w surowicy i ocenę ilościową białkomoczu	Poziom C
U każdej kobiety w ciąży zaleca się rutynową ocenę jakościową w kierunku występowania białkomoczu przed każdą planową wizytą położniczą ( <b>Ryc. 4.2</b> i <b>TAB. 5.2</b> )	Poziom B

Skróty: AlAT – aktywność aminotransferazy alaninowej, AspAT – aktywność aminotransferazy asparaginianowej, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LDH – dehydrogenaza mleczanowa

Ocena echokardiograficzna u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży – zalecenia	
TTE należy rozważyć u ciężarnych z NT w celu oceny morfologii i funkcji serca, w tym przerostu mięśnia lewej komory	Poziom C
TTE należy wykonać u ciężarnych kobiet z niewyjaśnionym lub nowym objawem ze strony układu sercowo-naczyniowego	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, TTE – przekłatkowe badanie echokardiograficzne

domowych pomiarów RR – po 2 pomiary rano (odstęp 1–2 min) i po 2 pomiary wieczorem (odstęp 1–2 min) – przed posiłkiem i przed przyjęciem leków (schemat 2 × 2).

Wartości RR w całodobowej rejestracji RR w porównaniu z wartościami RR w pomiarach gabinetowych pozwalają lepiej przewidzieć rozwój PE i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR). Całodobowa rejestracja

RR nie jest jednak wystarczająco czuła i specyficzna, by zalecać ją jako metodę oceny ryzyka wystąpienia tych stanów.<sup>22</sup>

## 5.2. Badania diagnostyczne u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży

U kobiet z przewlekłym NT niezbędna jest połączona opieka ginekologa-położnika oraz kardiologa/hipertensjologa. Ponieważ NT w ciąży może być spowodowane PChN, kobieta ciężarna z PChN powinna być również poddana konsultacji nefrologicznej. Dalsze postępowanie i częstotliwość wizyt kontrolnych ustali nefrolog w zależności od stanu klinicznego ciężarnej, występowania białkomoczu oraz wyników pozostałych rutynowych badań laboratoryjnych (w tym wartości eGFR). W czasie pierwszej wizyty kardiologicznej/hipertensjologicznej po potwierdzeniu ciąży przez ginekologa zaleca się ocenę: aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT,

LDH), funkcji wątroby (INR, stężenie bilirubiny, stężenie albuminy), stężenia w surowicy kreatyniny, sodu, potasu oraz ocenę ilościową białkomoczu.<sup>1</sup> Wyniki badań pozwalają na ocenę istniejących powikłań przewlekłego NT oraz ułatwiają rozpoznanie PE po 20. tygodniu ciąży.

U kobiet w ciąży z NT należy na podstawie wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego i wyników badań podstawowych ocenić możliwość występowania wtórnej przyczyny NT. W **TABELI 4.2** przedstawiono objawy i wyniki badań, które mogą wskazywać na obecność wtórnych postaci NT, oraz badania przesiewowe w kierunku jego wtórnych postaci, które mogą być wykonane u kobiet w ciąży.

W ramach rutynowej opieki prenatalnej u każdej ciężarnej pacjentki występowanie białkomoczu jest regularnie monitorowane w czasie ustalonych wizyt kontrolnych.

W celu oceny jakościowej białkomoczu stosuje się:

- badanie ogólne moczu lub
- metody paskowe – można wykorzystywać automatyczne testy paskowe, uznając (+) za poziom wskazujący na konieczność dalszych badań, poziom (++) odpowiada proteinurii 1 g/l.<sup>23</sup>

Część wytycznych zaleca ocenę jakościową za pomocą automatycznych testów paskowych. Ta metoda jest jednak rzadko stosowana w Polsce. Wiarygodna ocena białkomoczu powinna odbyć się na podstawie całodobowej zbiórki moczu lub ilorazu stężenia białka i kreatyniny w próbce moczu (**TAB. 4.1**).<sup>6,8,24,25</sup> W przypadku występowania jakichkolwiek odchyłeń w badaniach funkcji nerek (stężenie w surowicy kreatyniny i elektrolitów, badanie ogólne moczu) wskazane jest wykonanie badania USG nerek.<sup>1</sup>

Schemat wykonywania badań diagnostycznych u kobiet w ciąży z przewlekłym NT podsumowano w **TABELI 5.2**. W przypadku rozpoznanego PE bez białkomoczu, a także w każdym przypadku zmiany stanu klinicznego wskazane jest regularne monitorowanie wydalania białka z moczem, hemoglobiny we krwi, liczby płytek, aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT) oraz stężenia kreatyniny w surowicy.<sup>1,26</sup>

### **5.3. Badanie echokardiograficzne u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży**

Przekłatkowe badanie echokardiograficzne (TTE) umożliwia ocenę morfologii i czynności serca i jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych.<sup>27</sup> Badanie TTE jest także preferowaną metodą obrazową u kobiet w ciąży ze względu na brak szkodliwości, szeroką dostępność, relatywnie niski koszt oraz wysoką powtarzalność metody. Z uwagi na rosnącą liczbę ciężarnych z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz obecną także w Polsce tendencję do późniejszego planowania macierzyństwa należy się spodziewać, że TTE będzie coraz częściej

wykorzystywane w tej grupie chorych.<sup>2</sup> W ciąży dochodzi do fizjologicznej adaptacji układu krążenia do zmienionych warunków hemodynamicznych, co wpływa na obraz serca ciężarnej w badaniu echokardiograficznym (**TAB. 5.3**).<sup>28</sup>

Badanie echokardiograficzne nie jest rutynowo zalecane w czasie fizjologicznej ciąży. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) z 2018 roku, dotyczących postępowania z pacjentami z NT, stwierdzenie przerostu mięśnia lewej komory definiuje chorego jako obciążonego co najmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego.<sup>4</sup> Dodatkowo stwierdzenie przerostu mięśnia lewej komory u ciężarnej z NT może wskazywać na jego dłuższy i cięższy charakter. Może się to wiązać z wyższym ryzykiem powikłań w czasie ciąży oraz porodu. Dlatego też u każdej ciężarnej z NT należy rozważyć wykonanie badania TTE w celu oceny morfologii i funkcji serca, w tym przerostu mięśnia lewej komory – zwłaszcza u kobiet, u których badanie to nie zostało wykonane przed ciążą. Ocena echokardiograficzna aorty została omówiona w **ROZDZIALE 7.3**.

U ciężarnej z chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym z NT, należy zawsze wykonać TTE w razie pojawienia się nowego, niewyjaśnionego objawu ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. duszności, patologicznego szmeru nad sercem).<sup>2</sup>

### **5.4. Bezpieczeństwo wykonywania badań radiologicznych u kobiet w ciąży**

Ultrasonografia (USG) i badania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MR) nie wykorzystują promieniowania jonizującego i są uznawane za bezpieczne w ciąży. W I trymestrze ciąży nie należy jednak – bez uzasadnienia klinicznego – przedłużać trwania badania z wykorzystaniem technik doplera kolorowego i doplera mocy. Nie zaleca się także wykonywania badań MR w polu magnetycznym większym niż 3T. Zaakceptowane przez Agencję Żywności i Leków (FDA) parametry dotyczące szczytowej wartości przestrzennej natężenia uśrednionego w czasie (*spatial-peak temporal average intensity*) dla głowic USG sięgają 720 mW/cm<sup>2</sup>. Uważa się, że takie parametry mogą spowodować podniesienie temperatury tkanki poddanej insonacji o 2°C. To może mieć niekorzystny wpływ na rozwój embrionów i płodów w czasie organogenezy.<sup>29,30</sup> W praktyce klinicznej ryzyko wywołania takiego wzrostu temperatury tkanki poddawanej insonacji jest znikome przy zastosowaniu techniki B-mode, ale nie jest niemożliwe przy wykorzystaniu technik doplerowskich.<sup>29</sup> W celu zminimalizowania ryzyka niekorzystnego oddziaływania ultradźwięków na badane tkanki American Institute of Ultrasound in Medicine



**TABELA 5.2.** Badania diagnostyczne u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym (NT) w ciąży i proponowana częstota wizyt

	I trymestr (do 12. tyg. ciąży)	II trymestr (13.–26. tyg. ciąży)	III trymestr (27.–42. tyg. ciąży)
częstość wizyt położniczych	≥1 ×/mies. <sup>a</sup>	≥1 ×/mies. <sup>a</sup>	w zależności od stanu matki i płodu
badania w ramach rutynowej opieki położniczej	do 10. tyg.: • gabinetowy pomiar RR • pomiary poza gabinetem lekarskim • morfologia • glukoza na czczo • badanie ogólne moczu • inne <sup>b</sup>	15–20. tyg., 21.–26. tyg.: • gabinetowy pomiar RR • pomiary poza gabinetem lekarskim • morfologia • badanie ogólne moczu • inne <sup>b</sup> 24.–26. tyg.: • test doustnego obciążenia glukozą	27.–32., 33.–37., 38.–39. tyg.: • gabinetowy pomiar RR • pomiary poza gabinetem lekarskim • morfologia • badanie ogólne moczu • inne <sup>b</sup>
ocena wzrastania i dobrostanu płodu	11.–13. <sup>+6</sup> tyg.: • badanie USG, możliwość indywidualnej oceny ryzyka rozwoju PE (m.in. ocena przepływów w tętnicach macicznych; RYC. 6.2), badanie przesiewowe w kierunku trisomii i ocena anatomii płodu	18.–22. tyg.: • badanie USG, ocena szczegółowej anatomii płodu, wzrastania płodu oraz lokalizacji łożyska	28.–32. tyg.: • badanie USG, ocena wzrastania płodu oraz wykluczenie hipotrofii, wzmożony nadzór po 34. tyg. ciąży
częstość wizyt hipertensjologicznych i kardiologicznych	≥1 ×/mies. <sup>a</sup>	≥1 ×/mies. <sup>a</sup>	≥1 ×/mies. <sup>a</sup>
badania w ramach opieki kardiologa/ hipertensjologa, ambulatoryjna opieka specjalistyczna	pierwsza wizyta: • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, LDH), ocena funkcji wątroby (INR, stężenie bilirubiny, stężenie albuminy), stężenie kreatyniny, elektrolitów, ocena ilościowa białkomoczu • jeżeli nie zostały wcześniej wykonane, dodatkowo – glukoza, lipidogram, TSH • gabinetowy pomiar RR • pomiary poza gabinetem lekarskim każda wizyta: • gabinetowy pomiar RR • 7-dniowy okres pomiarów domowych lub ABPM przed wizytą pomiędzy wizytami: • pomiary domowe	każda wizyta: • gabinetowy pomiar RR • rozważenie ABPM pomiędzy wizytami: • pomiary domowe – schemat 2 × 2	28. i 34. tydz.: • stężenie kreatyniny, elektrolitów, transaminaz każda wizyta: • gabinetowy pomiar RR • rozważenie ABPM pomiędzy wizytami: • pomiary domowe – schemat 2 × 2

**a** Należy rozważyć częstsze wizyty u kobiet z wyższym ryzykiem rozwoju powikłań (zob. ROZDZ. 5.6.2.) oraz uzależnić częstość wizyt i badań diagnostycznych od stanu klinicznego, zwłaszcza w przypadku jego zmiany.

**b** Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia.

Skróty: ABPM – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego, AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze, TSH – tyreotropina, USG – ultrasonografia

**TABELA 5.3.** Zmiany w badaniu echokardiograficznym w ciąży<sup>5</sup>

nieznaczne zwiększenie skurczowego i rozkurczowego wymiaru lewej komory
niewielkiego stopnia zwiększenie masy mięśnia lewej komory
umiarkowanie powiększony wymiar lewego i prawego przedsionka
umiarkowane powiększenie wymiaru prawej komory
małego stopnia niedomykalność zastawki mitralnej, trójdzielnej i płucnej
łagodnie obniżona frakcja skracania i frakcja wyrzutowa lewej komory
łagodnie podwyższona wartość współczynnika E/e' świadcząca o niewielkim wzroście ciśnienia napełniania lewej komory
niewielka ilość płynu w worku osierdziowym

rekomenduje utrzymanie docelowych wartości wskaźnika termicznego <0,7 oraz minimalizowanie czasu ekspozycji, zwłaszcza przy zastosowaniu technik dopplerowskich przy badaniu płodu w I trymestrze ciąży.<sup>31</sup> Jednocześnie należy podkreślić, że badania z wykorzystaniem techniki dopplerowskiej uznano za bezpieczne, jeśli płód znajduje się poza zasięgiem działania wiązki ultradźwiękowej – ma to ogromne znaczenie przy ultrasonograficznej ocenie przepływu w tętnicach nerkowych.

American College of Radiology nie zaleca odrębnego postępowania w I trymestrze w porównaniu z kolejnymi trymestrami ciąży i podkreśla,

że kobiety w ciąży mogą być poddane badaniu MR na dowolnym etapie ciąży, jeśli stosunek ryzyka do korzyści dla pacjentki uzasadnia jego wykonanie.<sup>29,32</sup> Pomimo braku wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa środków kontrastujących w badaniach MR FDA uznaje środki kontrastujące, których podstawowym składnikiem jest gadolin, za leki – według poprzedniej nomenklatury – kategorii C, co oznacza, że nie powinny być rutynowo stosowane do badań MR u kobiet w ciąży.<sup>33</sup> Nowoczesne skanery do MR pozwalają nie tylko na dokładną i wiarygodną ocenę zwężenia tętnic nerkowych, ale także na diagnostykę wielu innych patologii (np. guza chromochłonnego), nawet w badaniach wykonywanych bez środków kontrastowych.<sup>34,35</sup> Badania obrazowe wykorzystujące promieniowanie jonizujące są zwykle uznawane za potencjalnie niebezpieczne dla rozwijającego się płodu, niemniej należy podkreślić, że ryzyko to będzie zależać od dawki promieniowania jonizującego oraz zaawansowania ciąży w chwili badania. Uznaje się, że ekspozycja płodu nawet w I trymestrze ciąży na promieniowanie w dawce mniejszej niż 50 mGy nie jest dla płodu niebezpieczna. Należy podkreślić, że prawidłowo wykonane badanie z wykorzystaniem TK okolic jamy brzusznej lub miednicy mniejszej dostarcza zwykle dawkę promieniowania jonizującego mniejszą niż 35 mGy (typowo 10–25 mGy).<sup>36</sup> Należy spodziewać się mniejszej ekspozycji, gdy płód nie znajduje się bezpośrednio w działaniu wiązki promieniowania. Dla przykładu: w przypadku wykonania TK naczyń krążenia płucnego u kobiety ciężarnej płód jest ekspozycyjny dawką 0,01–0,1 mGy, przy czym za dawkę promieniowania jonizującego niebezpieczną dla płodu uważa się tę przekraczającą 100 mGy.<sup>37</sup> Podobnie w przypadku badań mammograficznych uznano, że dawka, na jaką ekspozycyjny jest płód podczas tego typu diagnostyki, jest minimalna, a tym samym bezpieczna dla rozwijającego się płodu.<sup>38</sup>

Zalecenia American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice dotyczące bezpieczeństwa badań obrazowych u kobiet w ciąży są następujące:

- Badania ultrasonograficzne i obrazowanie z wykorzystaniem techniki MR nie są związane z wyższym ryzykiem dla płodu i są metodami z wyboru u pacjentki w ciąży. Co do zasady powinny być jednak stosowane rozważnie i tylko wtedy, gdy oczekuje się uzyskania odpowiedzi na pytania istotne klinicznie.
- Ekspozycja na promieniowanie jonizujące wynikające z zastosowania badań radiologicznych, TK lub innych technik obrazowania w medycynie nuklearnej jest o wiele niższa niż dawka powodująca uszkodzenie płodu. Jeśli USG i MR są metodami niewystarczającymi w procesie diagnostycznym, wówczas możliwe jest zastosowanie technik obrazowania opartych

na promieniowaniu jonizującym, a same procedury nie powinny być opóźniane z powodu ciąży.

- Użycie środka kontrastującego w obrazowaniu metodą MR powinno być ograniczone u kobiet w ciąży. Jego zastosowanie ma uzasadnienie tylko wtedy, gdy znacząco wpłynie na proces diagnostyczny i poprawi rokowanie dla matki oraz płodu.<sup>29</sup>

## 5.5. Ocena dobrostanu płodu

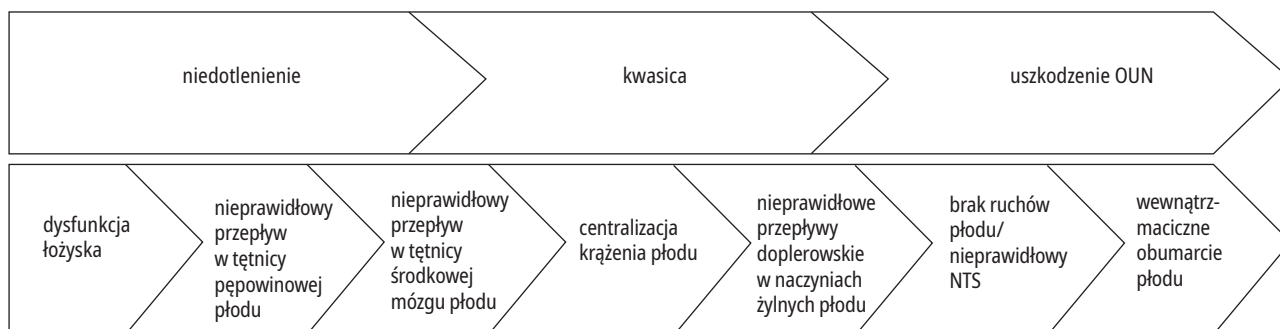
Ocena dobrostanu płodu jest niezbędnym elementem opieki nad pacjentką w ciąży powikłanej NT lub PE. Nieprawidłowy, to jest wysokopoporowy, przepływ krwi w krążeniu maciczo-łożyskowym oraz coraz większe zapotrzebowanie płodu na tlen i substancje niezbędne do jego prawidłowego wzrastania i rozwoju wymuszają na organizmie matki generowanie coraz większych wartości RR. Znacznie ograniczona średnica tętnic spiralnych (będąca efektem nieprawidłowej placentacji) prowadzi do stopniowego zmniejszenia zaopatrzenia w tlen płodu, co skutkuje zaburzeniami wzrastania oraz zagrożeniem jego dobrostanu. Sekwencję zmian zachodzących w organizmie płodu w wyniku trwającego niedotlenienia zaprezentowano na RYCINIE 5.2. Istnieje co najmniej kilka uznanych metod oceny dobrostanu płodu, mogących mieć zastosowanie u kobiet ciężarnych, u których rozpoznano NT lub PE. Najważniejsze z nich przedstawiono poniżej.

### 5.5.1. Ocena ruchów płodu

Potrzeba subiektywnej oceny ruchów płodu przez kobietę ciężarną opiera się na dowodach na to, że aktywność ruchowa płodu zmniejsza się w odpowiedzi na hipoksemię.<sup>39</sup> Pomimo powszechnej opinii, że pacjentki gorzej odczuwające ruchy płodu powinny zostać poddane poszerzonej diagnostyce oraz wzmożonemu nadzorowi nad dobrostanem płodu, nie ma jednoznacznych doniesień, jak miałyby wyglądać i jak bardzo intensywny powinien być taki nadzór. Sugeruje się jednak codzienną ocenę ruchów płodu (nawet 3 × dz., po głównych posiłkach; RYC. 5.3).

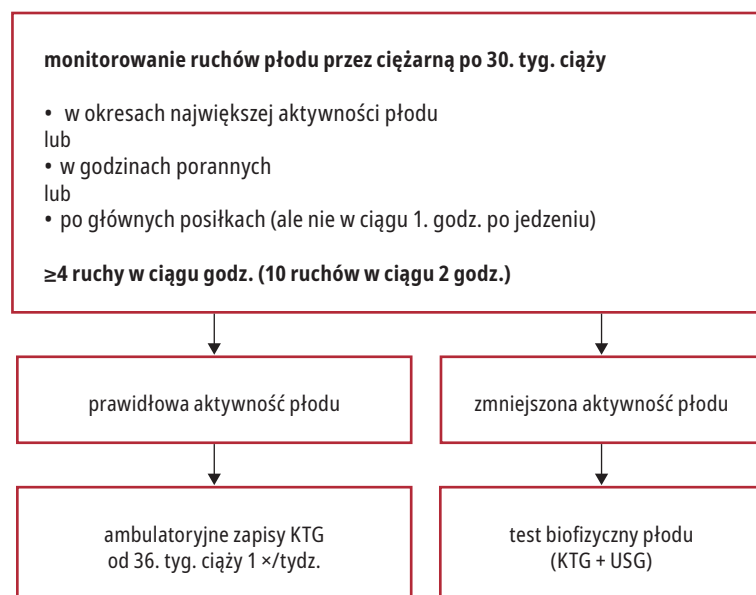
### 5.5.2. Monitorowanie z wykorzystaniem kardiokografii (KTG)

Uznaną metodą intensywnego nadzoru nad dobrostanem płodu jest ocena kardiokograficzna. Prawidłowy zapis KTG wskazujący na właściwe utlenowanie ośrodkowego układu nerwowego płodu charakteryzuje się: normokardią (FHR 110–160/min), falującą oscylacją (amplituda 10–25) z co najmniej 2 akceleracjami w ciągu 30 minut i nieobecnymi deceleracjami. Ocena zapisu KTG jest obciążona jednakże subiektywną interpretacją wykonującego zapis. W celu obiektywizacji zapisu nowoczesne aparaty KTG mają możliwość wykonania komputerowej analizy i pomiaru mikrooscytacji (STV).<sup>40</sup> W przypadku płodów niedojrzałych za patologiczną uznaje się oscylację poniżej 3 ms.



**RYCINA 5.2.** Konsekwencje nieprawidłowej funkcji łożyska dla układu krążenia płodu

Skróty: NTS – test niestresowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy



**RYCINA 5.3.** Monitorowanie ruchów płodu u pacjentki z nadciśnieniem tętniczym

Skróty: KTG – kardiokografia, USG – ultrasonografia

### 5.5.3. Monitorowanie wzrastania płodu oraz objętości płynu owodniowego

Niezbędnym elementem oceny dobrostanu płodu jest badanie USG. Jego celem jest przede wszystkim ocena anatomii płodu, jego wzrastania, objętości płynu owodniowego oraz potwierdzenie prawidłowej lokalizacji łożyska. Niewydolność łożyska w przebiegu PE często prowadzi do IUGR, które wiąże się z wysokim ryzykiem jatrogenego porodu przedwczesnego oraz wcześniactwa.<sup>41</sup> Pomiary biometrii płodu muszą się mieścić w granicach 2 odchyłeń standardowych dla danego parametru. Rozpoznanie IUGR powinno skłonić badającego do oceny przepływów naczyniowych w tętnicy środkowej mózgu płodu oraz tętnicy pępowinowej (w określonych przypadkach również w przewodzie żylnym). W celu sprawdzenia, czy zaburzenie wzrastania płodu nie wynika ze zmniejszonego dopływu krwi do łożyska, trzeba sprawdzić przepływ w tętnicach macicznych. Ponadto w wybranych sytuacjach

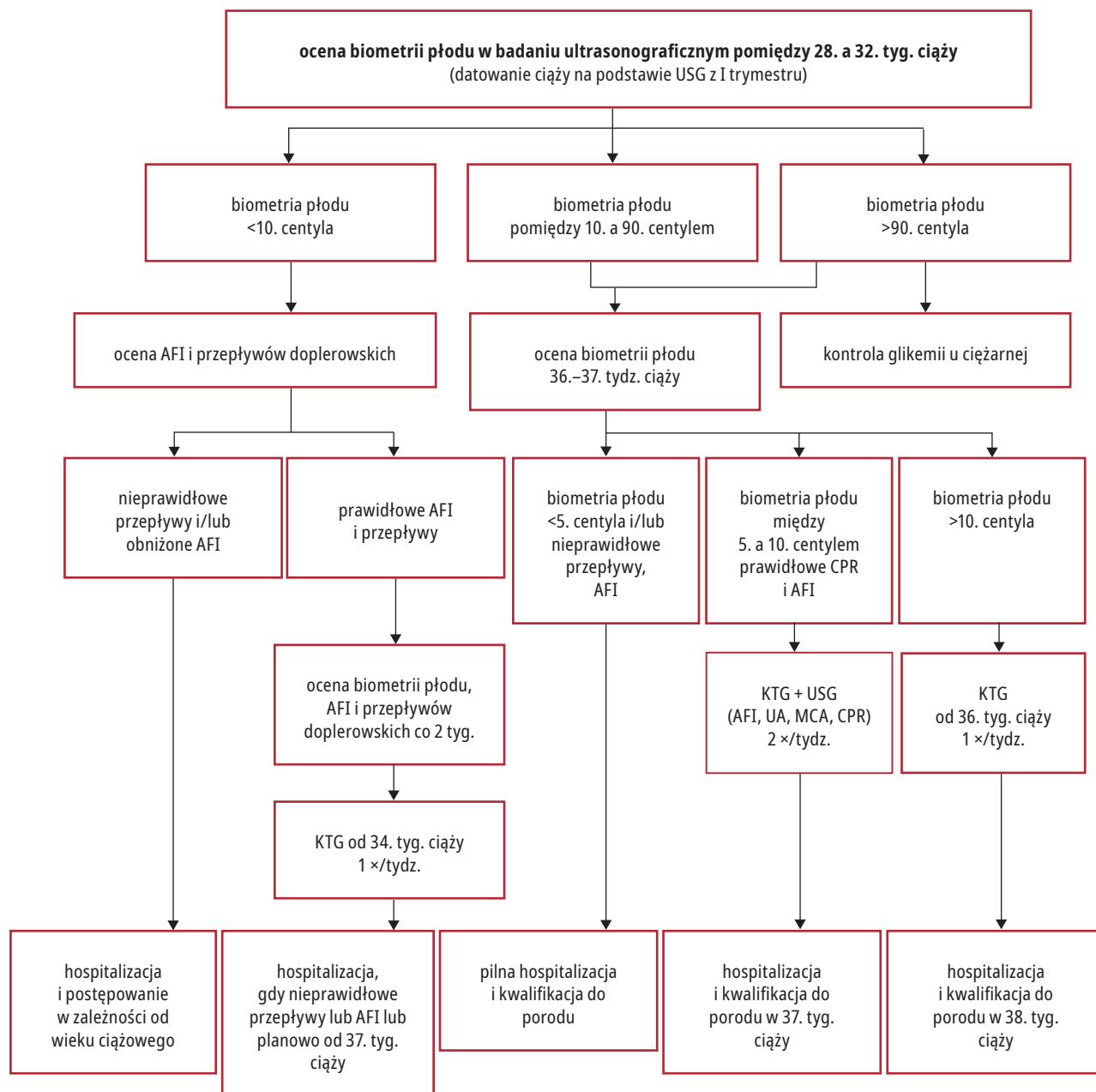
klinicznych do oceny optymalnego czasu zakończenia ciąży mogą się okazać przydatne algorytmy, w których opór przepływu w tętnicach macicznych pacjentki ciężarnej stanowi jeden z najważniejszych parametrów.

### 5.5.4. Profil biofizyczny płodu

Ocena profilu biofizycznego (BPP) stanowi połączenie badań USG i KTG. Opiera się na przekonaniu, że obserwacja zachowania płodu w czasie badania USG i ocena poszczególnych parametrów mogą mieć lepszą wartość prognostyczną niż sam zapis KTG.<sup>42</sup> Sugeruje się, że łączna ocena ruchów płodu, ruchów oddechowych i napięcia płodu połączona z testem niestresowym i oceną płynu owodniowego wydają się zmniejszać odsetek wyników fałszywie ujemnych obserwowanych przy samym teście niestresowym bądź przy samej ocenie ruchu płodu. Wynik testu biofizycznego koreluje z wartością pH krwi płodu oraz wystąpieniem kwasicy.<sup>43,44</sup> Ocenę BPP zaleca się najczęściej raz w tygodniu.

### 5.5.5. Ocena przepływów naczyniowych w krążeniu płodu

Pomiar prędkości przepływu krwi w naczyniach kobiety ciężarnej oraz płodu dostarcza informacji na temat maciczno-łożyskowego przepływu krwi i reakcji płodu na potencjalne niedotlenienie (RYC. 5.4). Nieprawidłowy rozwój naczyń łożyska, taki jak przy PE, powoduje postępujące zmiany hemodynamiczne w krążeniu płodowo-łożyskowym. Parametry dopplerowskiej oceny przepływu krwi w tętnicy pępowinowej osiągają wartości nieprawidłowe, gdy upośledzone jest 60–70% łożyskowego przepływu naczyniowego.<sup>45</sup> W wyniku niedotlenienia opór w tętnicy środkowej mózgu płodu spada, a jednocześnie wzrasta w aorcie płodu, aby preferencyjnie kierować krew do mózgu i serca płodu.<sup>46</sup> W skrajnych przypadkach dochodzi do braku (a później odwrócenia) końcowo-rozkurczowego przepływu w tętnicy pępkowej, a następnie do wzrostu oporu w żylnym układzie krążenia płodu (przewód żylny, żyła pępkowa, żyła główna dolna). Zmiany w parametrach



**RYCINA 5.4.** Ocena dobrostanu płodu u ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym (NT)

Skróty: AFI – indeks płynu owodniowego, CPR – wskaźnik mózgowo-pępowinowy, KTG – kardiotokografia, MCA – tętnica środkowa mózgu, UA – tętnica pępowinowa, USG – ultrasonografia

dopplerowskich krążenia płodu korelują z kwasicią płodową.<sup>47</sup> Ocena przepływów dopplerowskich powinna być wykonywana u pacjentek z NT lub PE w zależności od wskazań.

#### **5.6. Przygotowanie i opieka położnicza nad ciążą u chorej z nadciśnieniem tętniczym występującym przed ciążą**

Postępowanie położnicze w ciąży powikłanej NT ma na celu zmniejszenie ryzyka powikłań dla matki i uzyskanie jak najniższej zachorowalności i umieralności okołoporodowej noworodków. Jest to możliwe do osiągnięcia poprzez odpowiednią ocenę i poradnictwo prekoncepcyjne, wczesne rozpoczęcie opieki oraz częste wizyty w okresie

ciąży, rozwiązanie ciąży w odpowiednim czasie oraz właściwe postępowanie po porodzie.

##### **5.6.1. Opieka przed ciążą**

Kobiety z przewlekłym lub ciążowym NT w wywiadzie powinny starannie zaplanować zajście w ciążę po konsultacji z lekarzem położnikiem oraz – w przypadku takiej konieczności – z lekarzami innych specjalności. W opiece prekoncepcyjnej należy zwrócić uwagę na wywiad położniczy i wywiad dotyczący chorób przewlekłych (TAB. 5.4) oraz wykonać niezbędne badania laboratoryjne i obrazowe.

Nie zaleca się zachodzenia w ciążę kobietom z NT niezadowolająco kontrolowanym pomimo

Ocena dobrostanu płodu – zalecenia	
U pacjentek z NT oraz z PE zaleca się monitorowanie dobrostanu płodu według schematu przedstawionego na RYCINIE 5.4	Poziom C
Zaleca się intensyfikację nadzoru, jeżeli nastąpi nagła zmiana w stanie zdrowia matki	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy

**TABELA 5.4.** Ocena położnicza pacjentki z nadciśnieniem przewlekłym w opiece prekonceptyjnej

wywiad położniczy dotyczący poprzednich ciąż	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan przedrzucawkowy, rzucawka lub NT wywołane ciążą</li> <li>• przedwczesne oddzielenie łożyska</li> <li>• wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu/ wewnątrzmaciczne obumarcie płodu</li> <li>• poród przedwczesny</li> <li>• choroby bądź zgon noworodka</li> </ul>
wywiad dotyczący chorób przewlekłych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pierwotne/wtórne</li> <li>• czas trwania NT</li> <li>• czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: otyłość, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, choroby nerek, palenie papierosów</li> <li>• występowanie chorób sercowo-naczyniowych</li> <li>• występowanie powikłań narządowych NT (przerost mięśnia lewej komory, albuminuria/białkomocz, eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, retinopatia)</li> <li>• stosowane leczenie farmakologiczne NT</li> <li>• inne choroby przewlekłe: choroby serca i nerek, cukrzyca, choroby tarczycy, przebyte incydenty mózgowce</li> </ul>
zalecane badania diagnostyczne	zob. ROZDZ. 4.1

Skróty: eGFR – szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, NT – nadciśnienie tętnicze

stosowania 3 leków hipotensyjnych oraz u kobiet z nadciśnieniem wtórnym, u których nie zastosowano leczenia przyczynowego (zob. ROZDZ. 4.2 i TAB. 4.2). Pacjentka z podejrzeniem nadciśnienia wtórnego powinna w okresie prekonceptyjnym być konsultowana przez specjalistę hipertensjologa lub nefrologa (w zależności od stężenia kreatyniny oraz występowania podejrzenia choroby nerek).<sup>6</sup> Na etapie planowania ciąży należy przeanalizować leczenie farmakologiczne – zob. ROZDZ. 4.3. W tym samym okresie należy zalecić także profilaktykę wad wrodzonych, przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, z użyciem kwasu foliowego w dawce dobowej 400–800 µg przynajmniej na 3 miesiące przed planowaną ciążą.<sup>48</sup> Pacjentki z otyłością wymagają przed ciążą suplementacji kwasu foliowego w dawce około 800 µg dziennie.<sup>49</sup>

#### 5.6.2. Opieka prenatalna

Do najczęstszych obserwowanych powikłań ciąży w grupie kobiet z NT należy zaliczyć wystąpienie nałożonego PE (w cięższych postaciach NT do 50%) i jego powikłań: IUGR, przedwczesne

oddzielenie łożyska, wcześniactwo (w tym jatrogeenne), obumarcie płodu (umieralność okołoporodowa 3–4 razy wyższa niż w ogólnej populacji ciężarnych). Przewlekłe NT w ciąży jest uznawane za istotny czynnik ryzyka rozwoju PE, ale jak dotąd nie ma dowodów na to, że prawidłowa kontrola NT zmniejsza częstość PE nałożonego na NT. Nadmierne obniżanie wartości RR może być niekorzystne dla rozwoju układu naczyniowego łożyska oraz rozwoju płodu.<sup>9</sup> Jednocześnie stosowanie leków hipotensyjnych w leczeniu kobiet z przewlekłym NT może się wiązać z potencjalnie niekorzystnym wpływem na rozwój płodu. Pacjentki z niepowikłanym nadciśnieniem przewlekłym są narażone w większym stopniu niż zdrowe ciężarne na zakończenie ciąży cięciem cesarskim, krwotok śródporodowy czy rozwój cukrzycy ciążowej.<sup>50-52</sup>

Wyższe ryzyko wystąpienia powyższych powikłań występuje u kobiet z przewlekłym NT, u których stwierdza się:

- nadciśnienie wtórne
- wiek >35. rż.
- wartości RR ≥160/110 mm Hg w I trymestrze
- NT trwające ≥5 lat
- NT leczone ≥2 lekami
- powikłania położnicze w wywiadzie (PE, przedwczesne oddzielenie łożyska)
- choroby przewlekłe: zaburzenia czynności lewej komory serca, retinopatię, zaburzenia lipidowe, mikroangiopatię, udar mózgu, cukrzycę, PChN, schorzenia tkanki łącznej czy obecność antykoagulantu toczeniowego.<sup>13</sup>

Kobiety w ciąży, u których stwierdza się powyższe czynniki ryzyka, są w większym stopniu narażone na rozwój rzadszych powikłań zagrożających życiu: encefalopatii nadciśnieniowej, obrzęku płuc, retinopatii, krwotoku śródmózgowego i ostrej niewydolności nerek.<sup>53</sup> Ryzyko wystąpienia powikłań położniczych wzrasta wraz z wiekiem pacjentki, czasem trwania NT, a zwłaszcza nasileniem wtórnych zmian narządowych. Białkomocz we wczesnym okresie ciąży jest niezależnym czynnikiem ryzyka związanym z wyższym odsetkiem porodów przedwczesnych, urodzeń noworodków z hipotrofią oraz krwotoków dokomorowych.<sup>8</sup> Pacjentki z cukrzycą i cukrzycą powikłaną angiopatią, z PChN, ciężkimi postaciami kolagenoz, kardiomiopatią lub koarktacją aorty powinny zostać jeszcze przed poczęciem poinformowane o niekorzystnym wpływie tych chorób na przebieg ciąży. Szczególnie narażone są pacjentki z niewyrównanym, ciężkim NT, znacznym upośledzeniem czynności nerek we wczesnej ciąży oraz z lewokomorową niewydolnością serca istniejącą przed zajściem w ciążę.

Schemat opieki położniczej oraz zakres wykonywanych badań zaproponowano w TABELI 5.2. Zakończenie ciąży u kobiet z dobrze kontrolowanym RR, po wykluczeniu innych powikłań matczyńskich i płodowych, zaleca się po ukończonym 38. tygodniu. Wartości RR skurczowego



Przygotowanie i opieka położnicza nad ciążą u chorej z nadciśnieniem tętniczym występującym przed ciążą – zalecenia	
Nie zaleca się zachodzenia w ciążę kobietom z NT niezadowolająco kontrolowanym pomimo stosowania 3 leków hipotensyjnych oraz kobietom z nadciśnieniem wtórnym, u których nie zastosowano leczenia przyczynowego	Poziom C
Zaleca się przygotowanie do ciąży kobiety z przewlekłym NT	Poziom C
Na etapie planowania ciąży zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia farmakologicznego NT i innych schorzeń	Poziom C
W razie podejrzenia wtórnych przyczyn NT zaleca się przed ciążą konsultację hipertensjologa/kardiologa	Poziom C
W okresie planowania ciąży zaleca się wdrożenie profilaktyki wad wrodzonych, przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, z użyciem kwasu foliowego	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze

≥160 mm Hg lub RR rozkurczowego ≥110 mm Hg są wskazaniem do skierowania chorej do szpitala.<sup>1,14</sup> Należy je także rozważyć w przypadku wystąpienia objawów mogących wskazywać na rozwój PE (zob. TAB. 6.2 i 6.3).

U pacjentek z NT z wyższym ryzykiem komplikacji częstość występowania oraz następstwa powikłań u matki i płodu zależą zarówno od etiologii NT, jak i od nasilenia powikłań narządowych. Prowadzeniem ciąży u takich pacjentek powinien zajmować się specjalista w dziedzinie perinatologii we współpracy z kardiologiem/hipertensjologiem oraz z innymi specjalistami, w zależności od wskazań.

## 5.7. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

### 5.7.1. Postępowanie niefarmakologiczne u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym

W okresie poprzedzającym zajście w ciążę oraz w trakcie jej trwania, a potem połogu zaleca się zmianę stylu życia i wdrożenie zachowań poprawiających rokowanie dla rozwijającego się płodu i noworodka, w tym całkowite zaprzestanie palenia tytoniu i spożywania alkoholu.<sup>54</sup> Palenie papierosów jest najczęstszym z nałogów u polskich kobiet w wieku rozrodczym i dotyczy około 30% ciężarnych.<sup>55</sup> Palenie papierosów w czasie ciąży negatywnie wpływa na rozwój wewnątrzmaciczny płodu m.in. z powodu działania tlenu węgla zawartego w dymie tytoniowym, który wiąże się z hemoglobina i powoduje ograniczenie dostępności tlenu dla płodu.<sup>56</sup>

Teratogenne działanie alkoholu na rozwijający się płód zostało opisane jeszcze w latach 60. ubiegłego wieku. Zarówno zalecenia Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO), jak i stanowisko polskich ekspertów są jednoznaczne i rekomendują podjęcie działań zachęcających kobiety planujące ciążę, będące w ciąży oraz karmiące do rezygnacji ze spożywania alkoholu.<sup>54,57</sup>

Nie zaleca się stosowania specjalnej diety w ciąży – prawidłowy sposób odżywiania opiera się

na ogólnych zasadach zdrowego żywienia dla osób dorosłych (np. dieta śródziemnomorska). W ciąży bardzo ważne jest stosowanie zbilansowanej, różnorodnej i zdrowej diety. FIGO zaleca dietę bogatą w warzywa, owoce, rośliny strączkowe oraz produkty pełnoziarniste. Produkty pochodzenia zwierzęcego (mleko, nabiał, chude mięso) oraz tłuste ryby morskie powinno się spożywać w umiarkowanych ilościach (nie należy spożywać ryb, które mogą zawierać rtęć, m.in. rekina, miecznika, makreli kawali), a produkty zawierające duże ilości węglowodanów oraz nasyconych kwasów tłuszczowych – tylko okazjonalnie.<sup>54</sup>

Przed zajściem w ciążę należy zadbać o unormowanie masy ciała. Zapotrzebowanie energetyczne w ciąży nieznacznie wzrasta w porównaniu do okresu sprzed ciąży o około 10%. Według FIGO, w oparciu o wytyczne amerykańskie, zalecany wzrost masy ciała u kobiet w ciąży z wcześniejszym prawidłowym BMI (18,5–25 kg/m<sup>2</sup>) wynosi 11,5–16,0 kg. U kobiet z nadwagą i otyłością zalecany przybór masy ciała wynosi odpowiednio 7–11,5 kg i 5–9 kg.<sup>54,58</sup>

U dorosłej, aktywnej fizycznie osoby, ważącej około 70 kg, średnie dzienne zapotrzebowanie na wodę wynosi 2,5 l/dobę (1,5–3 l, wliczając w to ok. 700 ml wody zawartej w pokarmach). W ciąży ilość spożywanej wody powinna wzrosnąć o około 300 ml/dobę, a w okresie karmienia piersią nawet o 600–800 ml/dobę. W II i III trymestrze zaleca się spożycie 3 l wody na dobę, a w okresie laktacji – 3,8 l/dobę. W I trymestrze zapotrzebowanie dobowe wynosi tyle co u kobiety niebędącej w ciąży, to jest 2,7 l/dobę.<sup>59</sup>

Kobiety w ciąży nie muszą istotnie ograniczać spożycia soli kuchennej. Zaleca się im korzystanie z soli jodowanej.<sup>54</sup> Powinny natomiast ograniczyć spożywanie napojów zawierających kofeinę do nie więcej niż 200 mg kofeiny/dzień (w jednej porcji kawy znajduje się od 50 do 160 mg kofeiny).<sup>60,61</sup>

Kobietom z dobrze kontrolowanymi wartościami RR, regularnie podejmującym wysiłek fizyczny przed ciążą zaleca się kontynuowanie umiarkowanej aktywności fizycznej.<sup>2,4,6,54</sup> Wyniki badań wskazują, że jest ona nie tylko bezpieczna dla kobiet w ciąży, ale także wiąże się z szeregiem korzyści dla matki i płodu (m.in. zmniejszeniem częstości porodów przedwczesnych i rozwoju NT wywołanego ciążą).<sup>61-63</sup>

Należy podkreślić, że okres ciąży należy wykorzystać również jako możliwość przekazania pacjentkom informacji dotyczących zasad modyfikacji stylu życia, w tym zasad tak zwanej zdrowej diety, których powinno się przestrzegać również po zakończeniu ciąży.<sup>2</sup>

### 5.7.2. Rozpoczynanie leczenia farmakologicznego w ciąży i docelowe wartości ciśnienia

Istnieją rozbieżności pomiędzy granicznymi wartościami RR dla rozpoczęcia terapii hipotensyjnej w wytycznych publikowanych na przestrzeni

ostatnich lat. Autorzy obecnego stanowiska zalecają rozpoczęcie tego leczenia u wszystkich chorych na NT – zarówno przewlekłe, jak i wywołane ciążą – jeżeli wartości RR wynoszą  $\geq 140$  i/ lub  $\geq 90$  mm Hg.

Wytyczne ESC z 2018 roku rekomendują wyższe wartości progowe RR do rozpoczęcia terapii przy niepowikłanym NT przewlekłym w ciąży ( $\geq 150/\geq 95$  mm Hg)<sup>2</sup>, brak jednak w literaturze danych uzasadniających odmienne strategie leczenia NT niepowikłanego (RR  $\geq 150/\geq 95$  mm Hg) oraz NT ze zmianami subklinicznymi w okresie ciąży ( $\geq 140/\geq 90$  mm Hg). Analiza przeprowadzonych dotychczas badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia hipotensyjnego w ciąży wskazuje, że w przeważającej części badań (prawie 50) – w tym w opisanym poniżej badaniu CHIPS – jako wartość graniczną dla rozpoczęcia terapii hipotensyjnej stosowano wartości rozkurczowego RR  $\geq 90$  mm Hg. W mniejszej liczbie badań wartości skurczowego RR były brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej – w zdecydowanej większości badań (prawie 30) jako wartość graniczną przyjęto RR skurczowe  $\geq 140$  mm Hg (RYC. 5.5).<sup>64-66</sup>

Stanem nagłym, w którym zaleca się skierowanie pacjentki do szpitala, jest utrzymywanie się (w kolejnych pomiarach w czasie 15–30 min) wartości RR  $\geq 160/\geq 110$  mm Hg. Leczenie hipotensyjne powinno być w tym przypadku rozpoczęte w ciągu 60 minut (zob. ROZDZ. 5.8).<sup>14</sup>

W wytycznych ESC za stan nagły w ciąży przyjęto wartości RR  $\geq 170/\geq 110$  mm Hg, autorzy

obecnego stanowiska uznali jednak niższy próg RR ( $\geq 160/\geq 110$  mm Hg), zgodnie z zaleceniami towarzystw ginekologicznych oraz z rozporządzeniem Ministra Zdrowia.<sup>1,5,6,14</sup>

Prowadząc leczenie farmakologiczne, należy unikać zbyt intensywnego obniżenia RR, gdyż może to prowadzić do hipoperfuzji łożyska i pogorszenia dobrostanu płodu. Dotąd jedynym badaniem z randomizacją oceniającym korzyści z bardziej lub mniej intensywnej kontroli RR w okresie ciąży było badanie CHIPS.<sup>65</sup> Włączono do niego 987 kobiet w ciąży z potwierdzoną obecnością żywego płodu (14.–33. tyg.) z NT przewlekłym lub wywołanym ciążą, bez białkomoczu i z wartościami rozkurczowego RR w pomiarach gabinetowych 90–105 mm Hg (85–105 mm Hg, jeśli kobieta przyjmowała leki hipotensyjne).<sup>65</sup>

Pacjentki były losowo przydzielane do dwóch grup: 1) mniej wzmożonej kontroli rozkurczowego RR (wartość docelowa rozkurczowego RR = 100 mm Hg) – leczenie intensyfikowano przy wartościach  $\geq 105$  mm Hg lub zmniejszano jego intensywność, gdy wartości  $< 100$  mm Hg; 2) bardziej wzmożonej kontroli rozkurczowego RR (wartość docelowa rozkurczowego RR = 85 mm Hg) – leczenie intensyfikowano przy wartościach  $> 85$  mm Hg lub zmniejszano jego intensywność, gdy wartości  $\leq 80$  mm Hg.<sup>65</sup>

Głównym celem badania było porównanie częstości utraconych ciąż lub wystąpienia u noworodka powikłań wymagających trwającego powyżej 48 godzin leczenia neonatologicznego w ciągu 28 dni od porodu. Dodatkowymi punktami

końcowymi badania były częstość występowania poważnych powikłań u kobiety przed wypisem ze szpitala i ich częstość podczas kolejnych 6 tygodni po porodzie. Wartości RR w grupie leczonej intensywnie wynosiły 133,1/85,3 mm Hg, natomiast w grupie leczonej mniej intensywnie – 138,8/89,9 mm Hg; średnia różnica RR pomiędzy grupami wynosiła 5,8/4,6 mm Hg ( $p < 0,001/p < 0,001$ ). W badaniu nie wykazano różnic pomiędzy grupą leczoną bardziej i mniej intensywnie w częstości występowania utrat ciąży lub konieczności leczenia noworodka (odpowiednio 31,4 i 30,7%) oraz powikłań ze strony kobiety ciężarnej (odpowiednio 3,7 i 3,0%). W grupie poddanej mniej intensywnej kontroli RR wykazano istotnie statystycznie częstszy rozwój ciężkiego NT w porównaniu z grupą poddaną bardziej intensywnej kontroli RR (odpowiednio 40,6% i 27,5%;  $p < 0,001$ ).<sup>65</sup>

Następnie autorzy badania CHIPS dokonali analizy *post hoc*, w której ocenili, czy rozwój ciężkiego NT wiąże się z częstszym występowaniem powikłań u matki i płodu. Wykazano, że progresja do ciężkiego NT łączyła się z większą częstością porodów przedwczesnych i rozwoju zespołu HELLP, a także z niższą masą urodzeniową dzieci. Zależność tę obserwowano jedynie w grupie z mniej intensywnie kontrolowanym rozkurczowym RR.<sup>67</sup>

W kolejnej analizie *post hoc* badania CHIPS oceniono, czy okres ciąży, w którym prowadzono intensywną vs mniej intensywną kontrolę rozkurczowego RR, miał wpływ na dalszy przebieg ciąży i stan dziecka. Prowadzenie bardziej intensywnej (vs mniej intensywnej) kontroli RR przed 24. tygodniem ciąży wiązało się z wyższym ryzykiem urodzenia dziecka o masie <10. percentyla dla wieku ciąży i z niższym ryzykiem porodu przedwczesnego (<37. tyg.) oraz z rzadszym rozwojem ciężkiego NT, zwłaszcza przed 28. tygodniem ciąży.<sup>68</sup>

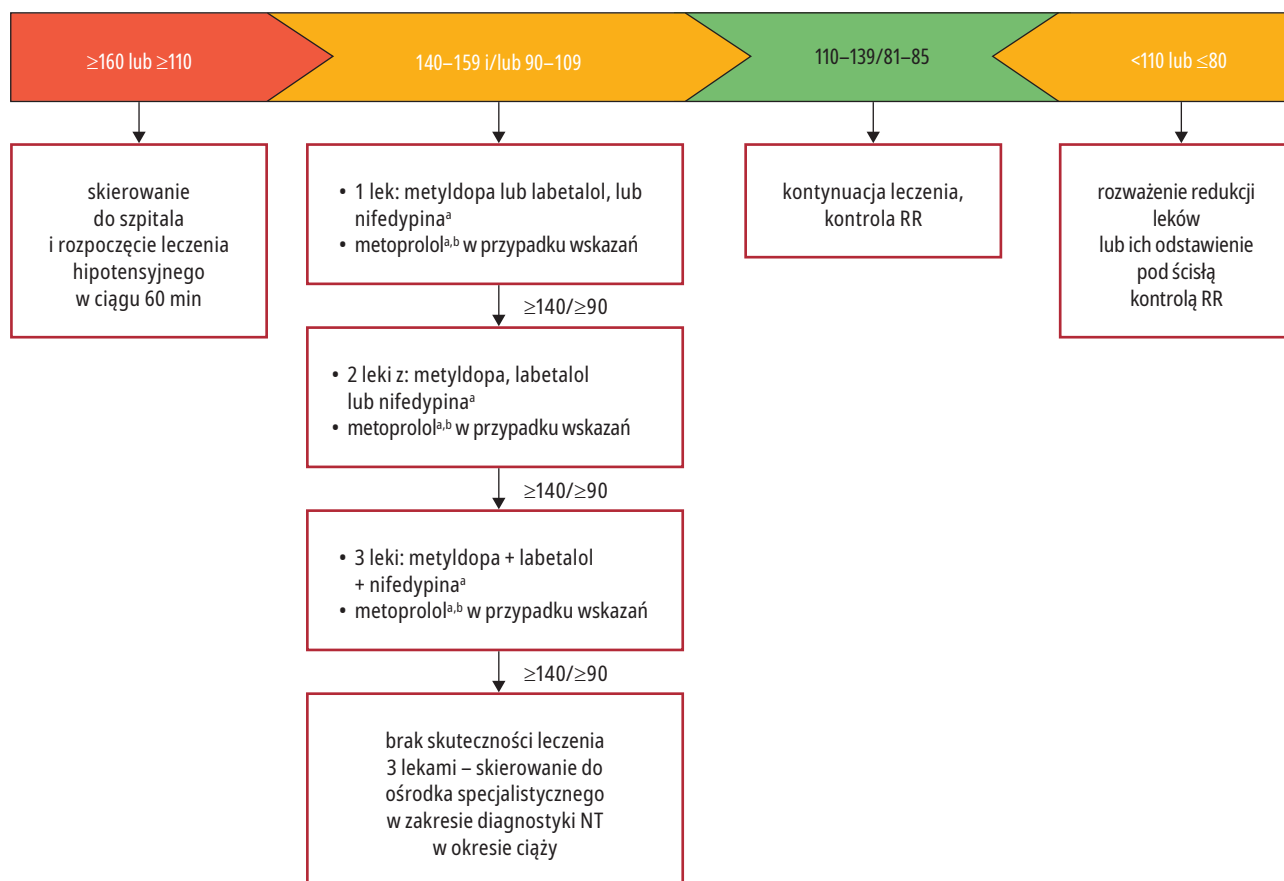
W podsumowaniu badania CHIPS należy podkreślić, że jest to pierwsze i jak dotychczas jedyne badanie z randomizacją oceniające korzyści z bardziej lub mniej intensywnej kontroli RR w okresie ciąży. W obu grupach uzyskano dobrą kontrolę RR (średnie wartości RR <140/90 mm Hg). Bardziej intensywna kontrola rozkurczowego RR (zakres 81–85 mm Hg) wiązała się z niższą częstością rozwoju ciężkiego NT. Ten łączył się z wyższą częstością powikłań u matki i płodu. Intensywna kontrola RR w II trymestrze skutkowała rzadszym występowaniem porodu przedwczesnego i rozwoju ciężkiego NT kosztem częstszego występowania małej masy urodzeniowej. Zdaniem autorów badania bardziej intensywna kontrola RR powinna być preferowanym postępowaniem zarówno w II, jak i w III trymestrze (badaniem nie objęto kobiet w I trymestrze ciąży).<sup>65,67,68</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe podsumowanie, autorzy stanowiska uznali, że u kobiet w ciąży

rozkurczowe RR powinno się obniżać do zakresu 81–85 mm Hg.<sup>65,67,68</sup> Nie ma jednak badań oceniających optymalny zakres skurczowego RR. Najnowsze wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa do Badań Nadciśnienia w Ciąży (ISSHP) zalecają obniżanie skurczowego RR do wartości 110–139 mm Hg.<sup>1</sup> Autorzy obecnego stanowiska uznali za uzasadnione przyjęcie tego zakresu wartości skurczowego RR jako docelowych w leczeniu hipotensyjnym u ciężarnych.

W przypadku wartości RR niższych (skurczowego RR <110 mm Hg lub rozkurczowego RR ≤80 mm Hg) należy rozważyć zmniejszenie intensywności terapii hipotensyjnej, a w sytuacji wartości wyższych (skurczowe RR >140 mm Hg lub rozkurczowe RR >85 mm Hg) zaleca się wzmożenie leczenia NT.

Należy zaznaczyć, że powyższe wartości docelowe dotyczą przede wszystkim II i III trymestru. Autorzy stanowiska uznali jednak, że powinny one obowiązywać także w okresie pierwszego trymestru. Niewiele jest prac oceniających wpływ leczenia NT dotyczących tego okresu. Nzelu i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie na grupie 586 ciężarnych kobiet z przewlekłym NT. Na początku ciąży (mediana: 10. tydz. ciąży) wyodrębniono 3 grupy: 1. grupa RR <140/90 mm Hg bez leczenia hipotensyjnego; 2. grupa RR <140/90 mm Hg w toku leczenia hipotensyjnego; oraz 3. grupa RR ≥140/90 mm Hg pomimo leczenia hipotensyjnego. Wykazano, że w tej ostatniej częściej występowało ciężkie NT, wczesny PE (<37. tyg. ciąży) oraz IUGR – w porównaniu z grupą 1. W 2. grupie częstość powikłań była nieistotnie wyższa niż w 1. grupie i niższa niż w 3. grupie.<sup>69</sup> Z kolei w analizie niemieckiego rejestru danych medycznych wykazano, że stosowanie metyldopy w I trymestrze związane jest z częstszym występowaniem powikłań ciąży u matki i dziecka. W badaniu tym nie odniesiono jednak częstości powikłań do wartości RR u chorych.<sup>70</sup> Wyniki obu analiz wskazują, że konieczność stosowania leczenia hipotensyjnego w I trymestrze (w którego trakcie dochodzi do fizjologicznego obniżenia RR) może wskazywać na cięższy charakter NT i związane z tym faktem wyższe ryzyko powikłań ciąży u matki i dziecka. W opinii autorów obecnego stanowiska u kobiet w I trymestrze można rozważyć obniżanie RR do powyżej przedstawionych wartości. Należy jednak uwzględnić, że fizjologicznie w I trymestrze ciąży dochodzi do obniżenia RR, także u pacjentek z przewlekłym NT. Dlatego u kobiet w tym okresie ciąży można wziąć pod uwagę redukcję dawek lub nawet odstawienie leków hipotensyjnych, prowadząc skrupulatną kontrolę RR (utrzymując RR w zakresie 110–139/81–85 mm Hg).



**RYCINA 5.5.** Zasady leczenia hipotensyjnego u kobiet w ciąży

**a** Preparat o przedłużonym uwalnianiu

**b** Nie stosować jednocześnie metoprololu i labetalolu

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, RR – ciśnienie tętnicze

### 5.7.3. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

Większość badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków hipotensyjnych w okresie ciąży przeprowadzono w latach 80. i 90. ubiegłego stulecia. W pierwszych dwóch dekadach XXI wieku zrealizowano jedynie kilkanaście badań, włączając w to CHIPS. Najczęściej ocenianymi lekami były metyldopa, labetalol i nifedypina, które stosowano łącznie u ponad 3 tysięcy kobiet. Leki te porównano zarówno z placebo oraz brakiem interwencji, jak i z innymi lekami hipotensyjnymi (także pomiędzy sobą), które były przedmiotem mniej licznych analiz. Metoprolol, werapamil i klonidynę oceniono odpowiednio w 4, 4 i 3 badaniach. Stosowano je łącznie u około 450 kobiet. W więcej niż jednym badaniu stosowano również prazosynę, isradypinę, ketanserynę, hydralazynę oraz  $\beta$ -adrenolityki: atenolol, oksprenolol i mapindolol. W pojedynczych badaniach opartych na małych liczebnie grupach oceniono między innymi acebutolol, amlodypinę, bisoprolol, furosemid, nitrendypinę i propranolol. Tak duża różnica pomiędzy liczbą i liczebnością badań z zastosowaniem metyldopy, labetalolu i nifedypiny w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi uzasadnia preferowanie tych 3 leków w terapii NT w okresie ciąży (RYC. 5.5).<sup>14,64-66</sup>

**Metyldopa**, lek działający ośrodkowo ( $\alpha$ -2-adrenergiczny), jest od dawna stosowana w terapii hipotensyjnej w ciąży, a jej bezpieczeństwo w aspekcie rozwoju dzieci poddanych ekspozycji na jej działanie w okresie prenatalnym zostało udokumentowane w 7-letniej obserwacji.<sup>71</sup> Może być stosowana od I trymestru ciąży.<sup>70</sup> Czynniki ograniczające jej podawanie są efekt uspokajający i nadmierna senność, a także potencjalna hepatotoksyczność (przemijający zazwyczaj wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy). Do innych działań niepożądanych metyldopy zalicza się m.in. retencję sodu i wody, suchotę w ustach, zaburzenia snu, uczucie zmęczenia. Dawkowanie: 250 mg 2–3 razy dziennie, do dawki 2 g/24 godz. (maksymalnie 3 g/24 godz. p.o.).<sup>14</sup>

**Labetalol** to adrenolityk blokujący jednocześnie receptory  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  oraz  $\alpha$ -adrenolityczne (nie wykazujący własnej aktywności sympatykomimetycznej i niekardioselektywny). Uznaje się go za skuteczny hipotensyjnie i bezpieczny w ciąży. Był też stosowany jako zalecany lek pierwszego wyboru w badaniu CHIPS.<sup>65,72,73</sup> Rekomendacje towarzystw naukowych zgodnie uznają labetalol, obok metyldopy i nifedypiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu, za lek pierwszego wyboru w terapii NT w ciąży.<sup>2,4,9</sup> Dawkowanie: 100 mg 2  $\times$  dz., do 800 mg/dobę (maksymalnie 1200 mg/24 godz. w 2–4 dawkach



Leczenie hipotensyjne u kobiet w ciąży – podsumowanie	
Zaleca się zaprzestanie palenia papierosów oraz spożywania alkoholu w czasie ciąży oraz w okresie karmienia	Poziom C
Przed zajściem w ciążę zaleca się unormowanie masy ciała	Poziom B
W II i III trymestrze zaleca się spożycie wody w ilości: 3 l/d, a w okresie laktacji 3,8 l/d. W I trymestrze zaleca się spożywanie 2,7 l/d	Poziom C
W czasie ciąży zaleca się stosowanie zdrowej, zbilansowanej i różnorodnej diety	Poziom C
U kobiet regularnie podejmujących wysiłek fizyczny przed ciążą zalecane jest kontynuowanie umiarkowanej aktywności fizycznej, pod warunkiem dobrej kontroli RR	Poziom C
Zaleca się rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego u kobiet w ciąży, jeśli wartości RR skurczowego $\geq 140$ mm Hg i/lub rozkurczowego $\geq 90$ mm Hg	Poziom B
Zaleca się utrzymywanie RR u kobiet w ciąży w zakresie wartości 110–139/81–85 mm Hg	Poziom C
W przypadku wartości RR $\geq 160$ mm Hg i/lub $\geq 110$ mm Hg zaleca się skierowanie do szpitala	Poziom C
Lekami pierwszego wyboru w leczeniu NT u kobiet w ciąży są: metyldopa, labetalol i nifedypina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu	Poziom B
U kobiet w ciąży w przypadku wskazań do stosowania kardioselektywnych $\beta$ -adrenolityków należy rozważyć zastosowanie metoprololu	Poziom C
Nie zaleca się stosowania w terapii hipotensyjnej w ciąży diuretyków i spironolaktonu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych)	Poziom C
Nie zaleca się stosowania w ciąży inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitorów reniny oraz diltiazemu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych)	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, RR – ciśnienie tętnicze

podzielonych *p.o.*). Należy podkreślić, że stosowanie tego leku może się wiązać z ryzykiem bradykardii u matki i płodu i nie powinien być on stosowany u kobiet z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, blokiem przedsionkowo-komorowym wyższego stopnia i z astmą.<sup>14</sup>

Podkreśla się, że stosowanie wszystkich  **$\beta$ -adrenolityków** (w tym labetalolu) w ciąży (zwłaszcza w I trymestrze) może się wiązać z ryzykiem bradykardii, hipoglikemii oraz IUGR.<sup>74-77</sup> Ostatnie zalecenia ESC nie ustosunkowują się jednoznacznie do rekomendacji  $\beta$ -adrenolityków innych niż labetalol u ciężarnych, wskazując jedynie, iż stosowanie atenololu jest zdecydowanie niezalecane, a podawanie innych  $\beta$ -adrenolityków (przede wszystkim jako leków antyarytmicznych) względnie bezpieczne, przy czym preferuje się leki  $\beta_1$ -selektywne, np. metoprolol.<sup>2</sup> Spośród 4 badań oceniających terapię metoprololem u kobiet w ciąży z NT w 3 stosowano winian, a w 1 bursztynian metoprololu.<sup>64,66</sup> Warto zaznaczyć, że bursztynian metoprololu ma większą liczbę wskazań rejestracyjnych, w tym także dotyczących czynnościowych zaburzeń rytmu serca, stąd u kobiet z NT i tachykardią zatokową lub kołataniami serca można rozważyć jego stosowanie (w postaci o przedłużonym uwalnianiu), z monitorowaniem, czy leki

nie powodują zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu.

**Antagoniści wapnia** to leki hipotensyjne, które mają korzystny profil bezpieczeństwa w ciąży – są aktualnie wymieniane jako leki pierwszej klasy wskazań u ciężarnych z NT.<sup>2,4,67</sup> Spośród antagonistów wapnia lekiem najczęściej stosowanym i badanym u kobiet w ciąży była **nifedypina** o przedłużonym uwalnianiu.<sup>78-80</sup> Terapie innymi dihydropirydynowymi pochodnymi antagonistami wapnia – nikardypiną,<sup>81</sup> amlodypiną,<sup>82</sup> nitrendypiną<sup>83,84</sup> i isradypiną<sup>85</sup> – ograniczały się do pojedynczych badań lub były stosowane u małej liczby kobiety w analizach baz danych,<sup>86,87</sup> wobec czego wnioskowanie o bezpieczeństwie ich stosowania u pacjentek w ciąży jest niemożliwe. Nifedypina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu stanowi więc lek pierwszego wyboru obok metyldopy i labetalolu. Niektórzy eksperci przekonują, że w odniesieniu do stosowania antagonistów wapnia w okresie ciąży powinno się zastosować efekt klasy, to znaczy nie ma przesłanek, by na przykład amlodypina czy nitrendypina działały niekorzystnie, jeżeli nie ma danych o negatywnych skutkach nifedypiny, ale jak dotychczas w publikowanych wytycznych nie podzielono tego poglądu. Wytyczne ESC z 2018 roku jako leki zalecane rekomendują antagonistów wapnia, ale w szczegółowym omówieniu zaleceń wskazują, że „najwięcej dowodów [w aspekcie bezpieczeństwa] dotyczy nifedypiny”.<sup>2</sup> Podanie łączne antagonistów wapnia z siarczanem magnezu z uwagi na potencjalny synergizm może być związane z istotnym obniżeniem RR.<sup>88</sup> Zalecane dawkowanie nifedypiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi od 30 mg/dobę do 120 mg/dobę *p.o.* Najczęstsze objawy niepożądane nifedypiny to: nadmierne obniżenie RR, bóle i zawroty głowy, zaczerwienienia skóry twarzy z uczuciem gorąca oraz obrzęki kończyn dolnych. **Werapamil** – niedihydropirydynowa pochodna antagonistów wapnia – był stosowany w ciąży w nielicznych badaniach, zwłaszcza u pacjentek z zaburzeniami rytmu serca.<sup>89,90</sup> Nie ma wystarczających danych o jego wpływie na rokowanie matek i dobrostan płodu, podnosi się jednak możliwość działania toksycznego i interakcji z siarczanem magnezu.<sup>88</sup> Werapamil wymieniany jest przez autorów wytycznych ESC jako lek względnie bezpieczny u ciężarnych, choć przeznaczony przede wszystkim do terapii i profilaktyki zaburzeń rytmu serca.<sup>4</sup> Dawkowanie: do 120 mg/24 godz. *p.o.* Działania niepożądane werapamilu to blok przedsionkowo-komorowy I–III stopnia, bradykardia, zawroty i bóle głowy, uporczywe zaparcia, zaczerwienienie twarzy.

U kobiet, u których leczenie metyldopą, labetalolem i nifedypiną o przedłużonym uwalnianiu jest nieskuteczne lub które nie tolerują tych leków, można rozważyć leczenie metoprololem albo werapamilem. Nie należy łączyć labetalolu



z metoprololem lub werapamillem, a także metoprololu z werapamillem.

Leki, których bezpieczeństwo i skuteczność oceniono w ograniczonej liczbie badań, to klonidyna, hydralazyna i prazosyna.

Mechanizm działania **klonidyny** polega na hamowaniu aktywności układu współczulnego poprzez wpływ na receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne oraz w mniejszym stopniu receptory imidazolowe mieszczące się w ośrodkowym układzie nerwowym. Bezpieczeństwo tego leku dla kobiet w ciąży oceniono w kilku badaniach. Z uwagi na podobny mechanizm działania lek ten nie powinien być łączony z metyldopą. Najczęstsze objawy niepożądane to senność, suchość w jamie ustnej oraz upośledzenie sprawności intelektualnej.<sup>14</sup>

**Hydralazyna** to lek rozszerzający naczynia krwionośne, stosowany w leczeniu cięższych postaci NT u kobiet w ciąży. Jej skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w kilku badaniach, również w stanach nagłych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą reakcja toczniopodobna, kołatania serca, bóle głowy oraz zaczerwienienie skóry twarzy. Lek jest niedostępny w Polsce.<sup>1-8</sup>

Mechanizm działania  **$\alpha$ -adrenolityków** polega na blokowaniu receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych zlokalizowanych w ścianie naczyń krwionośnych. Poszczególne preparaty cechują się różną selektywnością wobec receptorów  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$ . Leki te są dość dobrze tolerowane. Jedynym preparatem

z tej grupy, którego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania oceniono w badaniach, jest prazosyna.<sup>64,66</sup> Do najczęstszych działań niepożądanych należy hipotonia ortostatyczna, szczególnie po podaniu pierwszej dawki.

Z uwagi na wykazaną teratogenność inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II są przeciwwskazane w okresie ciąży.<sup>75,91-93</sup> Zalecenie to również obejmuje inhibitory reniny i antagonistów receptora angiotensyny II/inhibitory neprylizyny.<sup>2,75</sup> Także diltiazem nie powinien być stosowany w okresie ciąży. Kontynuacja stosowanych przed ciążą diuretyków jest kontrowersyjna, autorzy obecnego stanowiska nie zalecają terapii u kobiet w ciąży z uwagi na możliwość zmniejszenia ilości płynu owodniowego i zaburzenia elektrolitowe u płodu.<sup>75</sup> W odniesieniu do spironolaktonu wykazano z kolei jego niekorzystny wpływ na rozwój płodu u zwierząt doświadczalnych (zagadnienie stosowania antagonistów aldosteronu u kobiet w ciąży omówiono w ROZDZ. 7.2). Labetalol i nifedypina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu są w Polsce dostępne po wypełnieniu wniosku o import docelowy zgodnie z instrukcją dostępną na stronie Wydziału Polityki Lekowej Ministerstwa Zdrowia (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprowadzac-leki-z-zagranicy-import-docelowy>). W ZAŁĄCZNIKU 2 przedstawiono instrukcję wypełniania wniosku.

Obniżanie ciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych – zalecenia	
Zaleca się skierowanie do szpitala w trybie pilnym i leczenie hipotensyjne ze wskazań nagłych u kobiet ciężarnych z wartościami skurczowego RR $\geq 160$ i/lub rozkurczowego RR $\geq 110$ mm Hg	Poziom C
Zaleca się skierowanie do szpitala u kobiet ciężarnych z PE lub objawami PE niezależnie od wartości RR	Poziom C
Leki zalecane w ciąży do leczenia NT ze wskazań nagłych to: labetalol <i>i.v.</i> , nifedypina <i>p.o.</i> i hydralazyna <i>i.v.</i>	Poziom C
Zalecane obniżenie RR w leczeniu NT ze wskazań nagłych to redukcja średniego RR w ciągu minut/godzin o nie więcej niż 25%, a następnie dalsze obniżenie RR do $<160/110$ mm Hg w ciągu godzin	Poziom C
Zarówno postać dożylna, jak i doustna labetalolu nie jest zarejestrowana w Polsce. Lek jest dostępny tylko w ramach importu docelowego. Zalecamy wcześniejsze zabezpieczenie leku na doraźne potrzeby oddziału (np. w ilości niezbędnej do leczenia 1–2 chorych)	Poziom C

Skróty: *i.v.* – dożylnie, NT – nadciśnienie tętnicze, *p.o.* – doustnie, RR – ciśnienie tętnicze

#### 5.7.4. Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że u większości chorych na NT w okresie ciąży możliwe jest uzyskanie kontroli RR za pomocą monoterapii. W badaniu CHIPS leczenie skojarzone stosowano u około 35% i 30% kobiet leczonych odpowiednio bardziej i mniej intensywnie.<sup>94</sup> Jak przedstawiono na RYCINIE 5.5, w przypadku nieskuteczności monoterapii należy stosować leczenie skojarzone za pomocą 2, a następnie 3 leków (preferowane kojarzenie metyldopy, labetalolu i nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu). W okresie ciąży nie wyróżnia się klasycznej definicji opornego NT. Brak skuteczności leczenia 3 lekami hipotensyjnymi należy zweryfikować pomiarami RR poza gabinetem lekarskim. W takim przypadku należy skierować chorą do ośrodka specjalistycznego posiadającego doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia NT w okresie ciąży.

#### 5.8. Obniżanie ciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych

Leczenie NT ze wskazań nagłych (*hypertensive emergencies*) stanowi jedno z najtrudniejszych i najbardziej dyskutowanych zagadnień dotyczących leczenia kobiet w ciąży. Pomimo zaangażowania wielu doświadczonych ośrodków medycznych, towarzystw naukowych i organizacji z całego świata, zajmujących się tym problemem, ciągle istnieją rozbieżności i nie ma jednolitego schematu postępowania farmakologicznego.<sup>1,2,4,8,95</sup> Opracowanie uniwersalnych zaleceń utrudnia brak dużych, wieloośrodkowych badań z randomizacją w grupie ciężarnych kobiet z NT. Przedstawione zasady postępowania opierają się na analizie dostępnych badań i wytycznych.<sup>1,2,4,8,9,95</sup>

Prowadzenie leczenia NT ze wskazań nagłych u ciężarnych pacjentek powinno się odbywać według następujących zasad:

- Właściwie przeprowadzony pomiar RR (zob. ROZDZ. 5.1).
- Skierowanie do szpitala przy RR skurczowym  $\geq 160$  mm Hg i/lub rozkurczowym  $\geq 110$  mm Hg oraz w przypadku rzucawki lub objawów PE (zob. ROZDZ. 6.2.3), nawet przy niższych wartościach RR.<sup>1</sup>
- Niezależnie od współistniejących powikłań NT w ciąży wartość RR  $\geq 160/110$  mm Hg wymaga leczenia ze wskazań nagłych.
- U chorej z wysokimi wartościami RR i wskazaniami do hospitalizacji w przypadku przedłużającego się transportu do szpitala można rozważyć podanie jednego z leków zalecanych w stanach nagłych (TAB. 5.5) – konieczne jest ścisłe monitorowanie wartości RR (obniżone nie powinny być powodem odroczenia hospitalizacji).
- Obniżanie ciśnienia tętniczego powinno być monitorowane, optymalnie za pomocą bezpośredniego pomiaru RR z tętnicy. Leczenie hipotensyjne ze wskazań nagłych należy prowadzić tak, aby uzyskać w ciągu minut/godzin redukcję średniego RR nie większą niż 25%, a następnie dalsze obniżanie RR do  $<160/110$  mm Hg w ciągu kilku godzin.<sup>8</sup> Zbyt szybkie obniżanie RR może być powodem poważnych powikłań u matki i płodu. W leczeniu NT ze wskazań pilnych (*hypertensive urgencies*) obniżenie RR uzyskuje się w ciągu godzin/dni.
- Celem intensywnej terapii hipotensyjnej u kobiet z ciężkim NT jest uzyskanie wartości RR  $<160/110$  mm Hg.<sup>8</sup> Po uzyskaniu stabilizacji wartości RR należy wdrożyć przewlekłe leczenie farmakologiczne preparatami doustnymi, mając na celu uzyskanie docelowych wartości RR dla leczenia przewlekłego (110–140 mm Hg/80–85 mm Hg) w ciągu kilku kolejnych dni (zob. ROZDZ. 5.7).
- Po obniżeniu rozkurczowego RR do wartości  $<80$  mm Hg należy zredukować dawki leków hipotensyjnych lub całkowicie odstawić leczenie hipotensyjne.<sup>1</sup>
- W trakcie leczenia hipotensyjnego ze wskazań nagłych należy ściśle monitorować funkcje życiowe u matki i płodu. U kobiety, oprócz pomiaru RR, ważny element stanowi monitorowanie rytmu serca, częstości oddechów, saturacji krwi, temperatury, diurezy godzinowej i podaży płynów, a także częsta ocena stanu neurologicznego (nawet co 1 godz.). Istotna jest wczesna diagnostyka rozwijających się uszkodzeń wielonarządowych, w tym regularna ocena występowania białkomoczu. W PE badania laboratoryjne powinny być wykonywane przynajmniej co 12 godzin, a w przypadku współistnienia powikłań krwotocznych i istotnych zaburzeń hematologicznych i/lub biochemicznych – nawet co 4–8 godzin.<sup>96</sup> W PE diagnostyka i monitorowanie obecności groźnych powikłań narządowych jest ważnym elementem w ocenie wskazań do rozwiązania ciąży. Kontrolowanie funkcji życiowych płodu oraz jego rozwoju jest również niezbędne i stanowi kolejny ważny czynnik w podejmowaniu decyzji o rozwiązaniu ciąży (zob. ROZDZ. 6.3).

**TABELA 5.5. Leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych**

Leki hipotensyjne stosowane w leczeniu NT ze wskazań nagłych u kobiet w ciąży (I wybór)		
Leki	Charakterystyka, szczególne wskazania, przeciwwskazania, objawy uboczne, ograniczenia	Poziom
labetalol <sup>a</sup> <i>i.v.</i> <sup>2,4,95</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szybki początek działania</li> <li>• należy unikać u kobiet z astmą lub niewydolnością serca</li> <li>• może powodować bradykardię u noworodka</li> </ul>	A
hydralazyna <sup>a</sup> <i>i.v.</i> <sup>2,4,8,95</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• więcej objawów ubocznych niż przy labetalolu i innych lekach hipotensyjnych. ryzyko tachykardii i nieprzewidywalnej hipotonii matki</li> <li>• wg zaleceń ESC nie powinna być lekiem z wyboru, jednak jest powszechnie stosowana w przypadku niedostatecznego obniżenia RR przez inne leki</li> <li>• wielu ginekologów akceptuje profil bezpieczeństwa leku</li> <li>• zalecana u kobiet z bradykardią (HR &lt;60/min)</li> <li>• unikać w przypadku utrzymujących się bólów głowy</li> </ul>	A
nifedypina <i>p.o.</i> <sup>2,4,8,95</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowana przy braku dostępu żylnego</li> <li>• szybko się uwalnia z doustnej formy podania</li> <li>• może powodować poważne objawy uboczne w przypadku jednoczesnego podania z siarczanem magnezu</li> <li>• unikać w przypadku tachykardii</li> </ul>	A
<p>Przy wyborze jednego z wyżej wymienionych leków decydujące znaczenie mają przeciwwskazania do stosowania leku, jego dostępność na oddziale, możliwa droga podania, wynikająca np. z obecności dostępu żylnego lub jego braku, akcji porodowej w toku, rodzaju porodu, ewentualnego znieczulenia ogólnego lub ogólnego stanu matki</p>		
<p><b>Leki stosowane w leczeniu NT ze wskazań nagłych u kobiet w ciąży w sytuacji gdy: są przeciwwskazania do leków I wyboru, są one niedostępne, brak reakcji hipotensyjnej na dotychczas zastosowane leczenie lub w szczególnych sytuacjach klinicznych towarzyszących NT</b></p>		
Leki	Charakterystyka, szczególne wskazania, przeciwwskazania, objawy uboczne, ograniczenia	Poziom
nitrogliceryna <i>i.v.</i> <sup>2,4,8</sup>	przy współistniejącym obrzęku płuc	B
labetalol <sup>a</sup> <i>p.o.</i> <sup>95,96</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazania jak dla postaci dożylnej</li> <li>• przed uzyskaniem dostępu żylnego lub z powodu jego braku można jako pierwszy podać lek doustny</li> <li>• dawkowanie w TAB. 5.6.</li> </ul>	B
urapidyl <i>i.v.</i> <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• działa natychmiast, a po zaprzestaniu podawania szybko ustępuje jego działanie</li> <li>• nie powoduje odruchowej tachykardii, nie zwiększa ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie powoduje efektu „z odbicia”</li> <li>• na podstawie kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych nie stwierdzono istotnych przeciwwskazań do stosowania leku</li> </ul>	
nitroprusydek sodu <sup>a</sup> <i>i.v.</i> <sup>2,4,95</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawracające NT z wysokimi wartościami RR</li> <li>• lek ostatniego wyboru</li> <li>• ryzyko zatrucia cyjankami i tiocyjanami</li> </ul>	B

**a** W Polsce leki niezarejestrowane, dostępne tylko w ramach importu docelowego.

Skróty: HR – częstotliwość rytmu serca, *i.v.* – dożylnie, NT – nadciśnienie tętnicze, *p.o.* – doustnie, RR – ciśnienie krwi

- Leki hipotensyjne stosowane w leczeniu ciężkiego NT (TAB. 5.5 i 5.6) charakteryzują:
  - duża skuteczność i szybkość obniżania RR
  - małe ryzyko działań niepożądanych wywieranych na matkę i płód
  - możliwość podania pozajelitowego
  - dostępność w miejscu leczenia chorej – „lek czeka na chorą”.
- W miejscach leczenia ciężarnych kobiet należy opracować czytelny algorytm podawania leków hipotensyjnych z oceną ich skuteczności i zalecanej szybkości obniżania podwyższonego RR krwi oraz protokół dokumentujący podjęte działania i ich efekty.
- Podawanie siarczanu magnezu (MgSO<sub>4</sub>) jako leku neuroprotektoryjnego (przed 32. tyg. ciąży) według wskazań zestawionych w TABELI 5.7.

- Możliwość natychmiastowego rozwiązania ciąży w wybranych sytuacjach (zob. ROZDZ. 6.3).
- Zapewnienie możliwości leczenia powikłań wielonarządowych, optymalnie przez interdyscyplinarny zespół lekarzy, w którego składzie oprócz ginekologa-położnika powinni się znajdować kardiolog, hipertensjolog, anestezjolog, neonatolog, a ewentualnie także nefrolog i neurolog.
- Nie zaleca się stosowania furosemidu (i innych diuretyków pętlowych) w PE ze względu na zmniejszoną objętość osocza. Terapia tymi lekami powinna być ograniczona tylko do ewentualnego leczenia obrzęku płuc.<sup>8</sup>
- W celu uniknięcia obrzęku płuc w PE podaż płynów podawanych dożylnie i doustnie powinna być ograniczona.<sup>8</sup>

**TABELA 5.6.** Charakterystyka i dawkowanie leków hipotensyjnych mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze wskazań nagłych u kobiet w ciąży

Lek	Początek działania	Czas działania	Dawka
labetalol <i>i.v.</i>	5–10 min	3–6 godz.	20 mg <i>i.v.</i> przez 2 min, następnie 20–80 mg <i>i.v.</i> co 10–15 min lub wlew 1–2 mg/min, po uzyskaniu docelowych wartości RR zmniejszyć szybkość wlewu, maks. dawka 300 mg
labetalol <i>p.o.</i>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100–400 mg 2–3×/d, maks. 1200 mg/d</li> <li>• niektórzy eksperci zalecają pierwszą dawkę 200 mg 2×/d</li> <li>• przy braku dostępu żylnego można podać 200 mg <i>p.o.</i></li> <li>• jeżeli brak efektu hipotensyjnego po 30 min, to kolejna dawka 200 mg</li> <li>• jeżeli nadal brak efektu lub lek jest źle tolerowany <i>p.o.</i>, to podaje się 50 mg <i>i.v.</i> przez 5 min</li> <li>• powtarzane dawki do maks. 200 mg w odstępach 10 min</li> <li>• podawanie <i>i.v.</i> leku można kontynuować jako wlew</li> </ul>
hydralazyna <i>i.v.</i>	5 min		5 mg <i>i.v.</i> , powtarzane dawki 5–10 mg <i>i.v.</i> co 30 min, maks. dawka 20 mg <i>i.v.</i>
nitrogliceryna <i>i.v.</i>	2–5 min	30 min	wlew <i>i.v.</i> od 5 µg/min, co 3–5 min może być zwiększany do maks. dawki 100 µg/min
urapidyl <i>i.v.</i>	3–5 min	4–6 godz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powolne wstrzyknięcie dożylnie 10–50 mg <i>i.v.</i> maksymalnie do 100 mg/d lub wlew <i>i.v.</i> (kroplówka lub pompa infuzyjna): zalecana dawka początkowa maks. 2 mg/min, dawka podtrzymująca średnio 9 mg/godz.</li> <li>• praktycznym i relatywnie bezpiecznym sposobem wydaje się podawanie leku z użyciem pompy infuzyjnej ze stopniową modyfikacją dawki w zależności od RR</li> <li>• maksymalne stężenie leku w roztworze 4 mg/ml</li> <li>• szczegółowe sposoby podawania i rozcieńczenia w zależności od sytuacji klinicznej w charakterystyce produktu leczniczego</li> </ul>

Skróty: *i.v.* – dożylnie, *p.o.* – doustnie, RR – ciśnienie krwi

**TABELA 5.7.** Podawanie siarczanu magnezu (MgSO<sub>4</sub>)

Podawanie siarczanu magnezu w PE w szczególnych sytuacjach klinicznych wg zaleceń ESH <sup>9</sup>	Poziom
Zaleca się podanie <i>i.v.</i> MgSO <sub>4</sub> w rzucawce lub przy neurologicznych objawach sugerujących możliwość wystąpienia rzucawki, takich jak silny ból głowy, zaburzenia widzenia czy wygórowane odruchy ścięgniste.	A
W celu poprawy rokowania u płodu w przypadku wskazań do rozwiązania ciąży przed 32. tyg.	C

Obecny protokół dawkowania MgSO<sub>4</sub> *i.v.* to podanie w formie wstrzyknięcia 4 g leku, a następnie ciągły wlew 1 g/godz. do czasu porodu, maksymalnie przez 24 godz. MgSO<sub>4</sub> powinien być podawany jedynie w warunkach sali porodowej, sali operacyjnej, oddziału pooperacyjnego lub intensywnej terapii, tzn. w miejscu, gdzie możliwe są monitorowanie hemodynamiczne i obserwacja pod kątem wystąpienia możliwych groźnych objawów i zaburzeń neurologicznych.

Pomimo iż rutynowe oznaczanie stężenia magnezu w surowicy krwi nie jest zalecane, to należy wykonać takie badanie w przypadku klinicznego podejrzenia toksyczności magnezu, a w szczególności przy zniesionych odruchach ścięgnistych.

W przypadku pojawienia się objawów świadczących o działaniu toksycznym magnezu należy bezzwłocznie podać dożylnie glukonian wapnia, nawet jeżeli stężenie magnezu w surowicy nie jest jeszcze znane.

Skróty: *i.v.* – dożylnie, PE – stan przedrzucawkowy

## 6. Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą i stanem przedrzucawkowym

### 6.1. Patogeneza nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą i stanem przedrzucawkowym

Dotychczas nie udało się w pełni wyjaśnić etiopatogenezy rozwoju NT w ciąży ani PE. Wydaje się, że zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe,

jak i – być może – dietetyczne mogą mieć związek z zaburzonym procesem powstawania łożyska oraz zwiększonego uwalniania biologicznie aktywnych czynników łożyskowych powodujących dysfunkcję śródbłonna, uogólnioną reakcję zapalną oraz koagulopatie u ciężarnej. Najczęściej uznaje się jednak, że wystąpienie PE wiąże się z nieprawidłową implantacją trofoblastu, która w warunkach fizjologicznych prowadzi do remodelingu tętnic spiralnych.<sup>97</sup> Trofoblast w warunkach fizjologicznych wnika do doczesnej i powoduje wzrost średnicy tętnic spiralnych oraz zablokowanie ich wrażliwości na substancje wazopresyjne, co prowadzi w konsekwencji do wzrostu przepływu krwi przez macicę.<sup>98</sup> Średnica tętnic spiralnych zwiększa się kilkukrotnie w porównaniu ze stanem sprzed ciąży. Powstawanie krążenia maciczno-łożyskowego zapewnia prawidłową perfuzję przestrzeni międzykosmowej. W początkowej fazie preeklampsji inwazja tętnic spiralnych jest ograniczona do ich części wewnątrzdoczesnej, bez części biegnącej wewnątrz mięśnia macicy. Ponadto w przypadku pacjentek, u których dojdzie do preeklampsji, liczba tętnic spiralnych jest mniejsza, a ich średnica o połowę zredukowana w porównaniu z ciążą o prawidłowym przebiegu.<sup>99</sup> Prowadzi to m.in. do redukcji przepływu maciczno-łożyskowego. W ciąży fizjologicznej krążenie łożyskowe ma charakter niskooporowy. Stąd nieprawidłowa implantacja trofoblastu, prowadząca do wysokooporowego przepływu łożyskowego, jest uznawana za przyczynę preeklampsji. Procesy odpowiedzialne za etiopatogenezę



pre eklampsji zachodzą zatem na bardzo wczesnym etapie ciąży. W takich sytuacjach w I trymestrze ciąży rozwija się pozornie prawidłowo i nie ma jednoznacznych objawów sugerujących nadchodzące powikłania.

Wiadomo także, że z chwilą pojawienia się objawów PE niejednokrotnie jedynym skutecznym sposobem leczenia jest zakończenie ciąży, niezależnie od jej zaawansowania. Zidentyfikowano wiele biologicznie aktywnych czynników łożyskowych. W ciąży prawidłowej utrzymana jest równowaga pomiędzy czynnikami pro- i antyangiogennymi. Głównymi czynnikami proangiogennymi są: czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), czynnik wzrostu łożyska (PlGF) i transformujący czynnik wzrostu typu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Do czynników antyangiogennych należą natomiast: sFlt-1 i endogлина – rozpuszczalny receptor dla TGF- $\beta$  (sEng). W PE – w wyniku zarówno niedotlenienia, jak i stresu oksydacyjnego – dochodzi do zmniejszonej produkcji czynników naczyniorozszerzających VEGF i PlGF oraz do zwiększonego uwalniania ich antagonistów sFlt-1 i sEng.<sup>100</sup> Zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami naczynioskurczowymi i naczyniorozkurczowymi oraz późniejsza stymulacja reakcji zapalnej są w głównej mierze odpowiedzialne za wzrost RR. W surowicy krwi kobiet z PE zmniejszone jest stężenie ciążowego białka osocznego (PAPP-A).<sup>101</sup> Zidentyfikowano również przeciwciała pobudzające receptor AT1 angiotensyny II, a w łożysku wzmoczoną ekspresję tego receptora. Nadmierna aktywność układu renina–angiotensyna wydaje się znacząco wpływać na wzrost RR, pojawienie się białkomoczu oraz stymulację cytokin zapalnych. Ze względu na czas wystąpienia, przebieg kliniczny i rokowanie dla płodu wyróżnia się 2 zasadnicze postacie PE – wczesną i późną. W ~10% przypadków jest to wczesna postać rozwijająca się przed 34. tygodniem ciąży, której często towarzyszy IUGR z objawami przewlekłego niedotlenienia (może ono prowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu). Wczesny PE charakteryzuje się również dużą dynamiką wzrostu RR, białkomoczu oraz powikłań wielonarządowych u ciężarnej. Nierzadko zmusza więc do przedwczesnego zakończenia ciąży, gdyż tylko ta interwencja może spowodować zahamowanie i ustąpienie zaburzeń.

## **6.2. Ocena ryzyka, profilaktyka i rozpoznawanie stanu przedrzucawkowego**

### **6.2.1. Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego**

Obecny stan wiedzy medycznej pozwala na wyodrębnienie grupy kobiet wysoce zagrożonych wystąpieniem PE. Znanych jest wiele czynników, które mogą modyfikować wystąpienie PE. Ich podział ze względu na stopień ryzyka przedstawiono w **TABELI 6.1.**<sup>2</sup>

Ze względu na wieloczynnikową etiologię PE ocena ryzyka jego wystąpienia wyłącznie

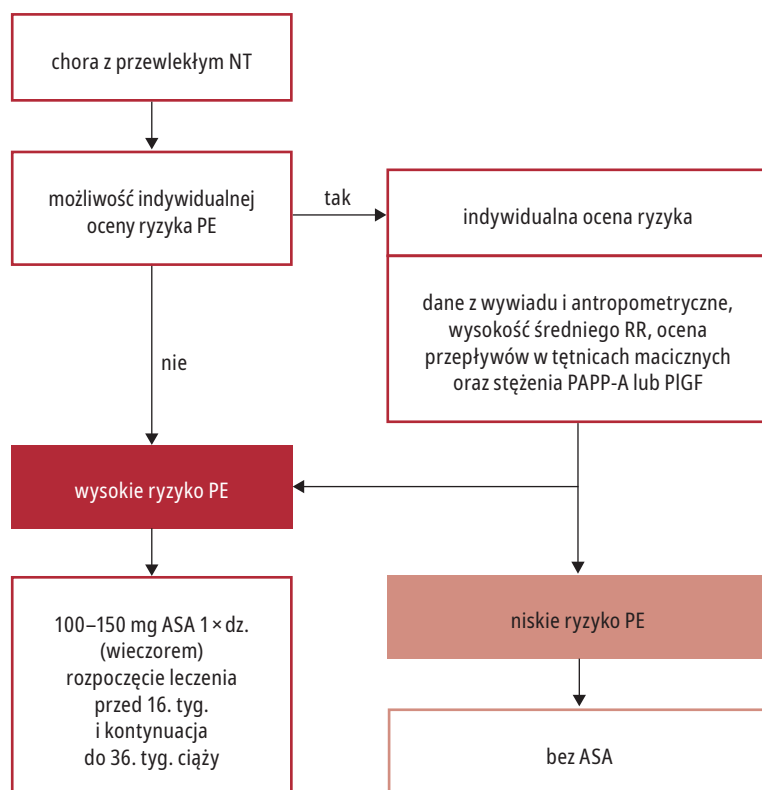
na podstawie wywiadu medycznego jest niewystarczająca. Dlatego też od wielu lat poszukuje się wskaźników biofizycznych i biochemicznych, które umożliwiłyby wczesną identyfikację kobiet ciężarnych zagrożonych wystąpieniem pre eklampsji w późniejszym etapie ciąży. Obecnie badania przesiewowe opierają się na połączeniu danych z wywiadu medycznego, metod biofizycznych (USG oraz ocena średniego RR [MAP; rozkurczowe RR +  $\frac{1}{2}$  różnicy pomiędzy RR skurczowym a rozkurczowym]; pomiar RR na obydwu kończynach górnych jednocześnie – według rekomendacji Fundacji Medycyny Płodu [FMF]) oraz metod biochemicznych (markery z surowicy krwi kobiet ciężarnych) – **RYCINA 6.1.**<sup>102,103</sup> Nieprawidłowa implantacja trofoblastu we wczesnej ciąży prowadzi do narastającej wraz z zaawansowaniem ciąży redukcji przepływu maciczno-łożyskowego. Podwyższony opór przepływającej krwi w krążeniu maciczno-łożyskowym możliwy jest do stwierdzenia już w I trymestrze ciąży w czasie badania USG (między 11.<sup>+0</sup> a 13.<sup>+6</sup> tyg. ciąży). Ocenia się wówczas wskaźnik pulsacji przepływu krwi (PI) w prawej i lewej tętnicy macicznej. Za jedną z przyczyn PE uważa się nieprawidłową perfuzję łożyska, co ma swoje odzwierciedlenie we wzroście średnich wartości PI w tętnicach macicznych. Do określenia wartości PI niezbędne jest wyznaczenie maksymalnej prędkości skurczowej (S), maksymalnej prędkości rozkurczowej (D) oraz średniej prędkości przepływu ( $V_{sr}$ ). PI wylicza się następnie według wzoru:  $PI = (S-D)/V_{sr}$ . Im wyższy opór w naczyniach, tym niższa maksymalna prędkość rozkurczowa, co w konsekwencji powoduje wzrost wartości PI. Jeśli te są wysokie, świadczą o utrzymującym się wysokim oporze w tętnicach macicznych, i należy uznać, że jest to objaw nieprawidłowego krążenia łożyskowego, czego konsekwencją jest nieprawidłowa perfuzja łożyska i późniejszy rozwój pre eklampsji. Zasadność oceny wskaźnika PI w tętnicach macicznych potwierdzono w obszernych metaanalizach, które obejmowały niejednokrotnie grupy powyżej 50 tysięcy pacjentek.<sup>104-106</sup> Badania przesiewowe na podstawie pomiaru wskaźnika oporu w tętnicach macicznych zostały opisane szeroko przez zespół profesora Kyprosa Nicolaidesa z King's College Hospital w Londynie.<sup>107-109</sup> Wartości PI są wykorzystywane w specjalnie w tym celu skonstruowanym przez FMF oraz dostępnym online algorytmie służącym do kalkulacji ryzyka wystąpienia PE (<https://fetalmedicine.org/research/assess/pre-eclampsia>). Do przeprowadzenia wyliczenia niezbędne jest także zastosowanie parametrów biochemicznych, w tym przede wszystkim stężenia w osoczu PlGF.<sup>110</sup> Wynikiem kalkulacji jest wartość liczbową określająca dane ryzyko dla konkretnej pacjentki i jej płodu. Kalkulator FMF pozwala także na oszacowanie ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania. Zwykle



**TABELA 6.1.** Czynniki ryzyka stanu przedrzucawkowego

Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
pierwsza ciąża	NT w poprzedniej ciąży
wiek >40 lat	przewlekła choroba nerek
odstęp między ciążami >10 lat	toczeń układowy
BMI >35 kg/m <sup>2</sup> sprzed ciąży	zespół antyfosfolipidowy
matka pacjentki miała PE	cukrzyca typu 1 lub 2
ciąża wielopłodowa	NT przewlekłe

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała, NT – nadciśnienie tętnicze

**RYCINA 6.1.** Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, NT – nadciśnienie tętnicze, PAPP-A – ciążowe białko osoczowe, PE – stan przedrzucawkowy, PlGF – czynnik wzrostu łożyska

uznaje się, że wartość ryzyka dla preeklampsji większa niż 1:150 wymaga zastosowania profilaktyki z wykorzystaniem kwasu acetylosalicylowego (ASA). Badania przesiewowe z zastosowaniem czynników ryzyka, badania przepływów w tętnicach macicznych, MAP, stężenia w osoczu PAPP-A oraz PlGF pozwalają na identyfikację 95% przypadków wczesnej preeklampsji przy odsetku wyników fałszywie dodatnich sięgającym 10%.<sup>111</sup> Algorytm postępowania ze względu na ryzyko PE przedstawia RYCINA 6.1.

Coraz więcej danych sugeruje, że przewidywanie wystąpienia PE jest możliwe także w późniejszych okresach ciąży. W jednym

z zaproponowanych modeli prognozowania PE w II trymestrze ciąży (między 19. a 24. tyg. ciąży) brano pod uwagę rodność, wskaźnik PI przepływu w tętnicach macicznych, MAP, stężenie w osoczu PlGF oraz rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej 1 (sFlt-1).<sup>112</sup> Wykazano, że sFlt-1 wiąże PlGF, VEGF-B oraz VEGF z bardzo dużym powinowactwem. W ciąży o przebiegu fizjologicznym PlGF i sFlt-1 warunkują prawidłowy rozwój łożyska. Wykazano także, że w PE od II trymestru zaczyna wzrastać stężenie sFlt-1 oraz od końca I trymestru zaczyna się obniżać stężenie PlGF.<sup>113</sup> Co ważne, spadek stężenia łożyskowego czynnika wzrostu oraz wzrost stężenia sFlt-1 wyprzedzają objawy kliniczne PE aż o 5 tygodni. Bardzo przydatnym parametrem w przewidywaniu wystąpienia stanu przedrzucawkowego jest także iloraz sFlt-1/PlGF oceniony pomiędzy 20. a 35. tygodniem ciąży. W ciągu następnych 4 tygodni PE wystąpiło u 80% kobiet z dodatnim wynikiem badania i tylko u 7% z wynikiem ujemnym.<sup>113,114</sup> Przy wartościach oznaczenia sFlt-1/PlGF <38 można praktycznie wykluczyć wystąpienie PE w czasie 7 dni od badania.<sup>115,116</sup>

### 6.2.2. Profilaktyka stanu przedrzucawkowego

Wyodrębnienie grupy zwiększonego ryzyka rozwoju NT już na początku ciąży, jeszcze wiele tygodni przed pojawieniem się objawów klinicznych, pozwala na wdrożenie profilaktyki. Metaanalizy szeregu badań z randomizacją pokazały, że przyjmowanie ASA rozpoczęte przed 16. tygodniem ciąży, czyli przed zakończeniem procesu przekształcania tętnic spiralnych macicy, bardzo istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia preeklampsji.<sup>117,118</sup> Opublikowano także wyniki wielośrodkowego badania ASPRE, które potwierdziły skuteczność ASA w redukcji liczby pacjentek, u których doszło do PE <34 tygodni o 80% i <37 tygodni o 63%.<sup>119</sup> Pomimo że nie do końca poznano mechanizm działania ASA, bierze się pod uwagę jego bezpośredni wpływ na apoptozę i proliferację komórek trofoblastu oraz działanie antyagregacyjne i przeciwzakrzepowe w prewencji zawałów łożyska. Ze względu na wysoki odsetek (sięgający nawet 30%) kobiet ciężarnych opornych na działanie ASA w dawce poniżej 100 mg zaleca się stosowanie ASA w dawce 100–150 mg w godzinach wieczornych.<sup>120</sup> Bez wątpienia najdoskonalszą metodą profilaktyki jest włączenie ASA w grupie kobiet o wysokim ryzyku, wyliczonym dla konkretnej pacjentki na podstawie parametrów biofizycznych i biochemicznych (RYC. 6.1). Jeśli jednak taka indywidualna ocena ryzyka nie jest możliwa, należy rozważyć włączenie profilaktyki u pacjentek z ≥1 czynnikiem wysokiego ryzyka lub ≥2 czynnikami ryzyka umiarkowanego (TAB. 6.1).

### 6.2.3. Rozpoznanie stanu przedrzucawkowego

PE to zespół objawów pojawiający się po skończonym 20. tygodniu ciąży, podczas porodu lub

**TABELA 6.2. Kryteria rozpoznania stanu przedrzucawkowego wg ISSHP<sup>1</sup>**

<b>Stan przedrzucawkowy to nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą, któremu towarzyszy <math>\geq 1</math> z poniższych sytuacji klinicznych, do którego rozwoju doszło <math>\geq 20</math>. tyg. ciąży<sup>a</sup></b>
białkomocz (ocena ilościowa – TAB. 4.1)
ostre uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1$ mg/dl; 90 $\mu$ mol/l)
powikłania wątrobowe (podwyższona aktywność transaminaz, np. AspAT lub AlAT $>40$ IU/l) z dolegliwościami bólowymi w prawym górnym kwadrancie lub nadbrzuszu lub bez nich
powikłania hematologiczne (liczba płytek krwi $<150\,000/\mu$ l, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, hemoliza)
powikłania neurologiczne (np. rzucawka, zaburzenia stanu psychicznego, zaniewiedzenie, udar, skurcz kloniczny, silne bóle głowy i utrzymujące się mroczki)
objawy zagrożenia dobrostanu płodu (IUGR, nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej w badaniu dopplerowskim lub wewnątrznaczyniowe obumarcie płodu)

**a** U kobiet z przewlekłym NT kryteria nałożonego PE to pojawienie się białkomoczu lub stwierdzenie dysfunkcji narządów (kryteria powyżej) po 20. tyg. ciąży. Sam wzrost ciśnienia tętniczego lub samo IUGR nie mogą być użyte jako kryterium rozpoznania nałożonego PE. U kobiet z przewlekłą chorobą nerek przebiegającą z białkomoczem samo zwiększenie białkomoczu nie jest wystarczające do rozpoznania nałożonego PE

Skróty: AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, IUGR – wewnątrznaczyniowe zahamowanie wzrostu płodu, NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy

**TABELA 6.3. Objawy kliniczne występujące w stanie przedrzucawkowym**

bóle głowy
zaburzenia widzenia
nudności i wymioty
bóle w nadbrzuszu
skąpomocz
wzrastająca aktywność enzymów wątrobowych
wzrastające stężenie kreatyniny
małopłytkowość
nieprawidłowości w zapisach kardiokograficznych oraz nieprawidłowe spektrum przepływów w naczyniach łożyskowo-płodowych

Profilaktyka stanu przedrzucawkowego u ciężarnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym – zalecenia	
U kobiet z przewlekłym NT zaleca się stosowanie 100–150 mg ASA w jednej dawce wieczorem. Konieczne jest rozpoczęcie terapii przed 16. tyg. ciąży. Przyjmowanie leku należy kontynuować do 36. tyg. ciąży	Poziom A
W przypadku gdy dostępna jest spersonalizowana ocena ryzyka wystąpienia PE decyzję o stosowaniu ASA należy podjąć na podstawie oszacowanego ryzyka. W przypadku ryzyka PE większego niż 1:150 rekomenduje się włączenie 100–150 mg ASA na podobnych zasadach jak wyżej	

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy

wystąpić). Kryteria rozpoznania PE przedstawiono w TABELI 6.2. W PE, przeciwnie do ciąży fizjologicznej, dochodzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej przy jednoczesnym wysokim RR i oporze naczyniowym. Białkomocz będący obecnie jednym z kryteriów rozpoznania PE (ale nieobligatoryjnym) wynika ze zwiększonej przepuszczalności lub uszkodzenia kłębuszków nerkowych. Patologiczny białkomocz u kobiet ciężarnych występuje przy  $>300$  mg białka w dobowej zbiórce moczu. U kobiet z przewlekłym NT wzrost wartości RR nie wystarcza do rozpoznania PE. Kryteria nałożonego PE obejmują pojawienie się białkomoczu i/lub znaczącej dysfunkcji narządów po 20. tygodniu ciąży. W przypadku kobiet z przewlekłym białkomoczem nałożony PE jest definiowany przez znacznie zwiększoną utratę białka w moczu lub NT niepoddające się leczeniu w II połowie ciąży albo pojawienie się objawów klinicznych (występujące w PE zestawiono w TAB. 6.3).

### 6.3. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym wywołanym ciążą i w stanie przedrzucawkowym

W ciąży prawidłowej w układzie krążenia ciężarnej dochodzi do istotnych zmian hemodynamicznych niezbędnych do prawidłowego zabezpieczenia płodu w krew i substancje odżywcze. Przyspieszenie czynności serca, zwiększenie objętości osocza i rzutu serca oraz zmniejszenie oporu naczyń obwodowych, prowadzące do obniżenia RR, są związane głównie ze zwiększeniem aktywności śródbłonna i wydzielaniem substancji naczynioworozkurczowych. Niestety prawie u co 10. ciężarnej dochodzi do zaburzenia tych procesów adaptacyjnych i rozwoju NT zazwyczaj w II połowie ciąży.<sup>121</sup> W rzadkich przypadkach patologicznego wzrostu trofoblastu pod postacią ciążowej choroby trofoblastycznej do wywołania NT dochodzi już w I połowie ciąży.<sup>122</sup> W ciąży wielopłodowej ze względu na większe obciążenie matki oraz wyższą masę łożyska/łożysk NT pojawia się częściej i może również rozpocząć się przed 20. tygodniem.<sup>121</sup>

Najcięższą postacią nadciśnienia w ciąży jest PE, który występuje u około 2% ciężarnych.<sup>121</sup> Pomimo że nie jest to częste powikłanie ciąży, stanowi jedną z głównych przyczyn umieralności i zachorowalności okołoporodowej zarówno matek, jak i płodów oraz noworodków. W przebiegu PE może dojść do rzucawki, z zagrożającymi bezpośrednio życiu zaburzeniami w OUN: udarem mózgu i drgawkami. NT wywołane ciążą wiąże się również z wystąpieniem innych ciężkich powikłań, takich jak: zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), uszkodzenia wątroby i hemolizy pod postacią zespołu HELLP czy przedwczesnego oddzielenia łożyska.

Ze względu na czas wystąpienia, przebieg kliniczny i rokowanie dla płodu wyróżnia się

w połogu. Polega na pojawieniu się NT i białkomoczu lub NT oraz dysfunkcji narządów wewnętrznych (wówczas białkomocz nie musi

dwie zasadnicze postacie PE: wczesną i późną. W około 10% przypadków pojawia się wczesna postać, rozwijająca się przed 34. tygodniem ciąży, której często towarzyszy IUGR z objawami przewlekłego niedotlenienia, które może prowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.<sup>123</sup> Wczesny PE charakteryzuje się również dużą dynamiką wzrostu wartości RR, białkomoczu oraz powikłań wielonarządowych u ciężarnej. Stan ten nierzadko zmusza więc do przedwczesnego zakończenia ciąży, gdyż tylko w ten sposób może dojść do zahamowania i ustąpienia zaburzeń. Hipotroficzne, przedwcześnie urodzone noworodki matek z wczesnym PE są narażone nie tylko na występowanie powikłań w okresie noworodkowym czy zaburzeń neurologicznych, ale także na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego w dorosłym życiu.<sup>121</sup> Późna postać PE dotyczy głównie kobiet z zespołem metabolicznym, otyłych, z cukrzycą ciążową. Do rozwoju NT najczęściej dochodzi pod koniec ciąży, wielkość płodu jest prawidłowa, ale bywa również zwiększona (makrosomia). Czynnikiem ryzyka jest także ciąża wielopłodowa. Wydaje się, że w tych przypadkach rozwój choroby jest związany z nadmierną masą łożyska i niewystarczającą degradacją uwalnianych przez nie produktów.<sup>123</sup>

Niestety, pomimo iż w okresie połogowym – czyli do sześciu tygodni po porodzie – w większości przypadków dochodzi do ustąpienia zarówno NT, jak i innych zaburzeń narządowych, kobiety są narażone na ich ponowne wystąpienie w kolejnej ciąży. Grozi im również zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w następnych latach życia.

Do manifestacji objawów chorobowych NT dochodzi najczęściej w II połowie ciąży, gdy jedynym postępowaniem pozostaje leczenie objawowe, a w ciężkich przypadkach – zakończenie ciąży. Stąd niezmiernie istotne są identyfikacja kobiet z grupy wysokiego ryzyka oraz wdrożenie profilaktyki w pierwszych trymestrach ciąży.

### 6.3.1. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym wywołanym ciążą

W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości RR należy po 20. tygodniu ciąży:

- przy wartościach skurczowego RR  $\geq 160$  mm Hg lub rozkurczowego RR  $\geq 110$  mm Hg niezwłocznie skierować pacjentkę do szpitala
- prowadzić kontrolę RR w pomiarach domowych – 2 pomiary rano i 2 wieczorem (TAB. 5.1)
- wykonać badania biochemiczne krwi i moczu ciężarnej (TAB. 5.2)
- wykonać badania USG płodu w celu oceny jego wzrastania.

Monitorowanie ambulatoryjne można rozważyć, jeśli wartości RR nie przekraczają 160/100 mm Hg, stężenie dobowego białkomoczu jest poniżej 1 g, wyniki pozostałych badań biochemicznych są w normie oraz nie

stwierdza się zaburzeń we wzrastaniu płodu. W pozostałych przypadkach PE należy skierować ciężarną do szpitala. U ciężarnych, u których rozpoznano jedynie NT wywołane ciążą, należy rozpocząć leczenie hipotensyjne z użyciem  $\alpha$ -metyldopy lub labetalolu lub nifedypiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, utrzymując wartości RR w zakresie 110–140 mm Hg RR skurczowego i pomiędzy 80 a 85 mm Hg RR rozkurczowego. W razie niedostatecznej kontroli RR należy zlecić wykonanie całodobowej rejestracji RR oraz konsultację kardiologiczną/hipertensjologiczną (zob. ROZDZ. 5.7.4).<sup>124,125</sup> Nie należy stosować diuretyków w leczeniu PE ani NT wywołanego ciążą ze względu na zwiększone ryzyko oddzielenia łożyska. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) są przeciwwskazane w ciąży.<sup>126,127</sup> Nie zaleca się stosowania atenololu w ciąży ze względu na opisany niekorzystny wpływ na wzrost płodu.<sup>128</sup>

W warunkach ambulatoryjnych pacjentki z NT wywołanym ciążą powinny odbywać wizyty położnicze co najmniej co 2–4 tygodnie. W czasie wizyt konieczna jest ocena RR, masy ciała ciężarnej, badania ogólnego moczu, morfologii krwi obwodowej oraz w wybranych sytuacjach badań biochemicznych krwi (TAB. 5.2, RYC. 6.2).

Ultrasonograficzną ocenę wzrastania płodu należy wykonywać co najmniej raz na 4 tygodnie. Rozpoznanie ograniczenia wzrastania płodu z nieprawidłowym spektrum przepływów w krążeniu płodowo-matczym stanowi wskazanie do skierowania do szpitala i intensywnego nadzoru dobrostanu płodu (RYC. 5.4).

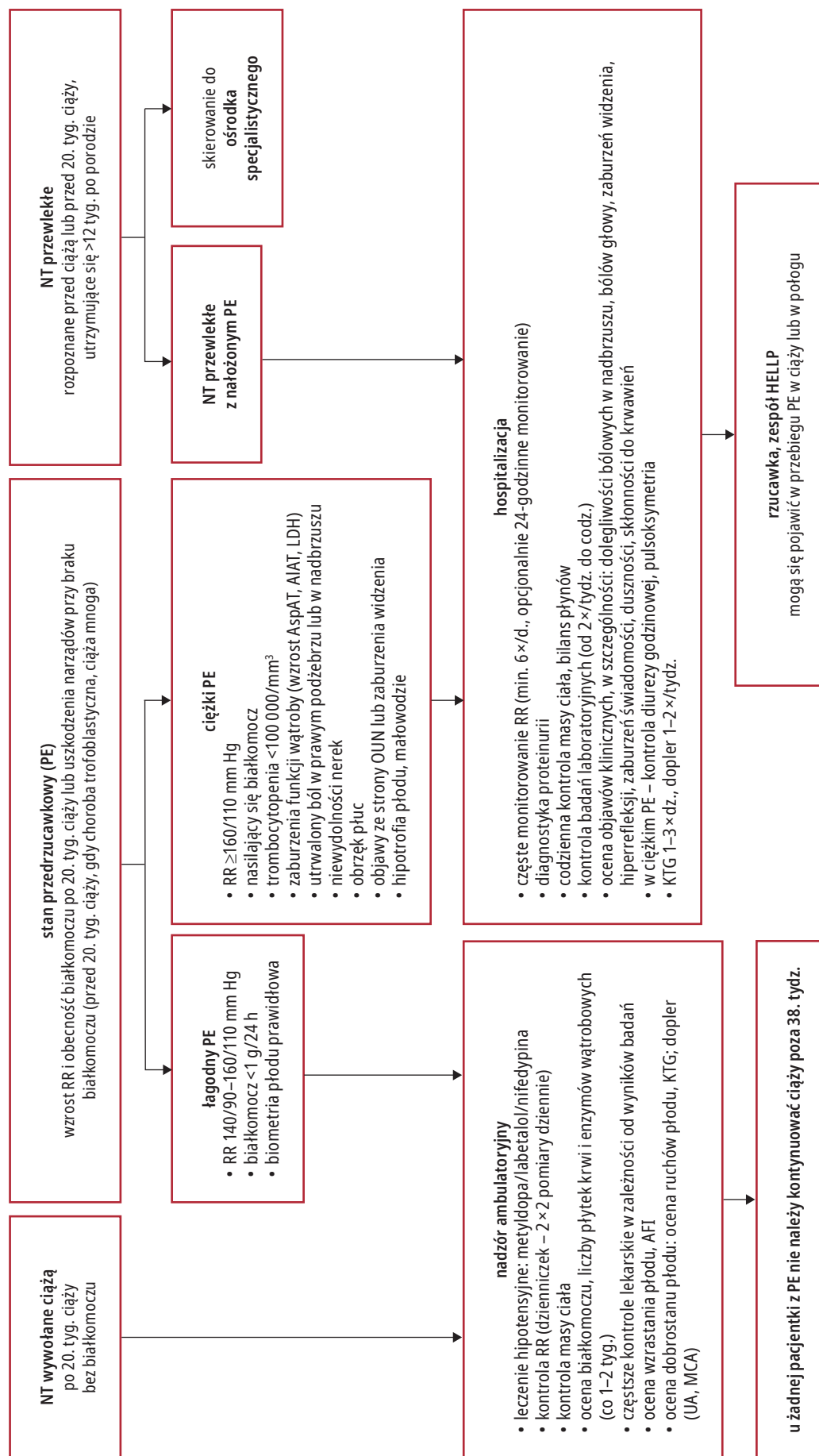
W ciążach powikłanych NT wywołanym ciążą bez innych odchyśleń w stanie matki i przy prawidłowych wynikach badań biochemicznych oraz prawidłowej biometrii płodu należy oceniać dobrostan płodu z wykorzystaniem badań KTG w trybie ambulatoryjnym raz w tygodniu, rozpoczynając od 36. tygodnia ciąży (RYC. 5.3).

Ciężarne z niepowikłanym NT wywołanym ciążą należy zakwalifikować do porodu pomiędzy 37. a 39. tygodniem ciąży. Droga i sposób porodu są uzależnione od warunków położniczych i wartości RR.<sup>129</sup>

### 6.3.2. Postępowanie w PE

Stwierdzenie u ciężarnej PE jest wskazaniem do skierowania pacjentki do szpitala i podjęcia następujących działań (RYC. 6.3):

- monitorowania stanu ciężarnej poprzez:
  - kontrolę RR co najmniej 4 razy dziennie
  - monitorowanie dobowej diurezy i białkomoczu
  - zwrócenie uwagi na występowanie: bólów głowy, zaburzeń widzenia, bólów w nadbrzuszu, nudności i wymiotów
  - kontrolę parametrów krwi co najmniej 2 razy w tygodniu: płytek krwi, enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny w osoczu



**RYCINA 6.2.** Opieka okołoporodowa u kobiety z nadciśnieniem tętniczym (NT) wywołanym ciążą i stanem przedrzucawkowym (PE)

Skróty: AFI – indeks płynu owodniowego, AlAT – aktywność aminotransferazy alaninowej, ASA – kwas acetylosalicylowy, AspAT – aktywność aminotransferazy asparaginianowej, HELLP – *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*, i.v. – dożylnie, KTG – kardiotokografia, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, MCA – tętnica środkowa mózgu, NT – nadciśnienie tętnicze, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze, UA – tętnica pępowinowa



postępowanie w stanach zagrożenia życia w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym		
ciężki stan przedrzucawkowy (PE)	rzucawka	zespół HELLP
<p><b>34.–37. tydz. ciąży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakończenie ciąży</li> <li>• okołoporodowo, jeżeli sytuacja kliniczna na to pozwala, (MgSO<sub>4</sub>) – 4–6 g i.v. w ciągu 30 min, następnie wlew 1–2 g/godz.</li> </ul> <p><b>24.–34. tydz. ciąży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• postępowanie zachowawcze z intensywnym nadzorem nad matką i dzieckiem w wysokospecjalistycznym ośrodku opieki perinatalnej</li> <li>• kurs sterydoterapii (24 mg/48 godz. – betametazon)</li> <li>• MgSO<sub>4</sub> – 4–6 g i.v. w ciągu 30 min, następnie wlew 1 g/godz. do 24 godz.</li> <li>• <b>niezwłoczne cięcie cesarskie przy pogorszeniu stanu matki i/lub płodu</b></li> </ul> <p><b>przed 24. tydz. ciąży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• decyzja o zakończeniu ciąży zindywidualizowana; zazwyczaj zakończenie ciąży bezpośrednio po ustabilizowaniu stanu ciężarnej</li> </ul> <p><b>poród:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• droga porodu zależy od stanu matki i płodu, wieku ciążowego oraz dojrzałości szyjki</li> </ul> <p><b>połóg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensywna terapia i monitorowanie</li> <li>• leczenie hipotensyjne – RR do ok. 150/100 mm Hg</li> <li>• profilaktyka drgawek – wlew MgSO<sub>4</sub> przez 24–48 godz.</li> <li>• profilaktyka przeciwzakrzepowa</li> </ul>	<p>drgawki toniczno-kloniczne połączone z utratą przytomności, w 40% nieopóźnione PE; traktowane jako rzucawkowe przy wystąpieniu w ciągu następnych 24 godz. <math>\geq 2</math> z 4 objawów: nadciśnienia, białkomoczu, małopłytkowości, <math>\uparrow</math> AspAT</p> <p><b>leczenie przeciwdrgawkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diazepam 10 mg i.v. (maks. 30 mg)</li> <li>• MgSO<sub>4</sub> 4–6 g i.v., kontynuacja 1–2 g/godz.</li> </ul> <p><b>natychmiastowe zakończenie ciąży bez względu na wiek ciążowy</b></p> <p><b>połóg:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensywna terapia i monitorowanie</li> <li>• leczenie hipotensyjne – RR do ok. 150/100 mm Hg</li> <li>• profilaktyka drgawek rzucawkowych</li> <li>• kontynuacja wlewu MgSO<sub>4</sub> i.v. przez 24–48 godz.</li> <li>• utrzymanie drożności dróg oddechowych i dobrej wentylacji płuc, odsysanie wydzieliny z dróg oddechowych, tlenoterapia</li> <li>• kontrola diurezy</li> <li>• wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz równowagi kwasowo-zasadowej</li> <li>• profilaktyka i zwalczanie zakażeń</li> <li>• profilaktyka przeciwzakrzepowa</li> </ul>	<p>H (hemolysis) – LDH <math>\geq 600</math> IU/l i/lub bilirubina <math>&gt;1,2</math> mg% EL (elevated liver enzymes) – AspAT <math>\geq 70</math> IU/l LP (low platelets) – PLT <math>&lt;100\ 000/\text{mm}^3</math> NT nie jest niezbędne do rozpoznania</p> <p><b>po 34. tyg. ciąży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• natychmiastowe zakończenie ciąży</li> <li>• okołoporodowo, jeżeli sytuacja kliniczna na to pozwala, MgSO<sub>4</sub> – 4–6 g i.v. w ciągu 30 min, następnie wlew 1–2 g/godz.</li> </ul> <p><b>27.–34. tydz. ciąży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakończenie ciąży w ciągu 48 godz.</li> <li>• kurs sterydoterapii (24 mg/48 godz. – betametazon)</li> <li>• MgSO<sub>4</sub> – 4–6 g i.v. w ciągu 30 min, następnie wlew 1 g/godz. do 48 godz.</li> </ul> <p><b>przed 27. tyg. ciąży:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próba postępowania wyczekującego</li> </ul> <p><b>natychmiastowe zakończenie ciąży w miejscu, w którym rozpoznano chorobę, niezależnie od wieku ciążowego, gdy występują:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DIC</li> <li>• niewydolność nerek</li> <li>• ciężkie uszkodzenie wątroby</li> <li>• przedwczesne oddzielanie się łożyska</li> <li>• pogarszanie się parametrów biochemicznych</li> <li>• zagrożenie płodu</li> </ul>

#### RYCINA 6.3. Postępowanie w stanach zagrożenia życia w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym

Skróty: AspAT – aktywność aminotransferazy asparaginianowej, DIC – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, i.v. – dożylnie, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze



Postępowanie w stanie przedrzucawkowym – zalecenia	
Ciężarne z NT niepowikłanym należy zakwalifikować do porodu pomiędzy 37. a 39. tyg. ciąży	Poziom C
Rozpoznanie PE jest wskazaniem do skierowania do szpitala i intensywnego nadzoru matki i płodu	Poziom C
Zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów w celu przyspieszenia dojrzenia płuc płodu po rozpoznaniu PE przed 34. tyg. ciąży, jeśli istnieje ryzyko konieczności wcześniejszego zakończenia ciąży	Poziom C
Zaleca się wlew dożylny z siarczanem magnezu (MgSO <sub>4</sub> ) jako działanie przeciwdrgawkowe u ciężarnych z PE oraz neuroprotekcję dla płodu w przypadku porodu przedwczesnego, przed 32. tyg. ciąży	Poziom C
W przypadku PE ciążę należy zakończyć bezzwłocznie po 37. tyg. lub wcześniej, jeśli leczenie hipotensyjne jest nieskuteczne, występują objawy uszkodzenia wielonarządowego lub objawy zagrożenia życia płodu	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy

- uzyskania wartości RR <160/110 mm Hg<sup>8</sup> u kobiet z ciężkim NT; po stabilizacji wartości RR należy wdrożyć przewlekłe leczenie farmakologiczne preparatami doustnymi, mając na celu uzyskanie docelowych wartości RR dla leczenia przewlekłego (110–140 mm Hg/80–85 mm Hg) w ciągu kilku kolejnych dni (zob. ROZDZ. 5.7)
- wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych przy białkomoczu dobowym >3,5 g
- zastosowania dożylnego wlewu z MgSO<sub>4</sub> w postępowaniu zapobiegającym wystąpieniu rzucawki oraz neuroprotekcji u płodu w przypadku porodu przed 32. tygodniem ciąży<sup>130,131</sup>
- w razie konieczności przedwczesnego zakończenia ciąży – zastosowania 48-godzinnej domięśniowej cyklu steroidoterapii z użyciem betametazonu lub deksametazonu w całkowitej dawce 24 mg w ciąży poniżej 34. tygodnia w celu stymulacji dojrzałości płuc płodu<sup>132</sup>
- monitorowania stanu płodu poprzez:
  - codzienną ocenę ruchów płodu przez matkę
  - badanie KTG co najmniej raz dziennie
  - ocenę wzrastania płodu w badaniu USG co 2 tygodnie
  - wykonywanie dodatkowo, w przypadkach stwierdzenia nieprawidłowego wzrastania płodu, oceny przepływów w badaniu dopplerowskim w naczyniach łożyskowo-płodowych oraz profilu biofizycznego płodu i powtarzanie powyższych badań w zależności od stwierdzanych nieprawidłowości, nie rzadziej niż raz w tygodniu.

Zakończenie ciąży w sytuacji wystąpienia PE zależy od takich czynników, jak: aktualny stan matki i płodu, wiek ciążowy, położenie płodu oraz stan dojrzałości szyjki macicy.

W przypadku stanu przedrzucawkowego należy bezzwłocznie zakończyć ciążę:

- gdy wiek ciążowy przekracza 37 tygodni<sup>133</sup>
- przed 37. tygodniem, w przypadkach gdy:
  - wartości RR utrzymują się powyżej 160 mm Hg RR skurczowego krwi i 110 mm Hg

RR rozkurczowego krwi, pomimo intensywnego leczenia hipotensyjnego

- wystąpią znaczne pogorszenie wykładników funkcji wątroby, wydolności nerek, hemoliza, obniżenie liczby płytek krwi, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
- wystąpią rzucawka lub inne objawy neurologiczne z zaburzeniami widzenia, bólami głowy
- wystąpią objawy przedwczesnego oddzielenia łożyska
- pojawią się objawy zagrożenia życia płodu
- wystąpi obumarcie wewnątrzmaciczne płodu.

W położu należy kontynuować intensywny nadzór i leczenie hipotensyjne położnicy co najmniej 48 godzin po porodzie w związku z ryzykiem wystąpienia rzucawki poporodowej.

## 7. Postępowanie przed ciążą i w jej trakcie u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym wtórnym i w wybranych stanach współistniejących

### 7.1. Dysplazja włóknisto-mięśniowa

Dysplazja włóknisto-mięśniowa (FMD) najczęściej dotyczy tętnic nerkowych i prowadzi do rozwoju NT. Drugim co do częstości umiejscowieniem FMD są tętnice dogłowe. Stan ten może występować w praktycznie wszystkich łożyskach naczyniowych, częste jest też współwystępowanie FMD w kilku obszarach naczyniowych. W obrazie klinicznym FMD stwierdza się również stosunkowo częste występowanie tętniaków tętnic wewnątrzczaszkowych oraz tętnic odchodzących od aorty brzusznej.<sup>134-136</sup> Ściana tętnicy zajęta przez FMD jest podatna na rozwarstwienie. Rozwarstwienie tętnicy nerkowej może mieć groźne następstwa kliniczne, prowadząc do nagłego rozwoju ciężkiego, opornego lub złośliwego NT, utraty czynności nerki i zawału nerki. Do rozwarstwienia u chorych z FMD może dojść również w obrębie innych tętnic, w tym wieńcowych i dogłowych.<sup>137-141</sup> Ryzyko stanu przedrzucawkowego u kobiet z FMD jest prawdopodobnie wyższe niż u kobiet bez FMD, dane te pochodzą jednak z jednej pracy z małą liczbą uczestniczących w badaniu kobiet.<sup>142</sup>

#### 7.1.1. Definicja dysplazji włóknisto-mięśniowej

FMD jest idiopatyczną, odcinkową, niemiażdżycową i niezapalną chorobą mięśniówki naczyń prowadzącą do zwężeń tętnic małego i średniego kalibru.<sup>136,143</sup>

#### 7.1.2. Wskazania do diagnostyki w kierunku dysplazji włóknisto-mięśniowej

Wskazania do diagnostyki w kierunku zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu FMD u chorych na NT, a zwłaszcza u kobiet w okresie rozrodczym, obejmują między innymi:<sup>3</sup>

- szybko postępujące NT lub pogorszenie kontroli dotychczas dobrze kontrolowanego NT

Postępowanie u kobiet z dysplazją włóknisto-mięśniową w okresie rozrodczym i w okresie ciąży – zalecenia	
Zaleca się wykonanie badania USG nerek i badania dopplerowskiego tętnic nerkowych u kobiet z NT w okresie rozrodczym	Poziom C
U kobiet w okresie rozrodczym w przypadku stwierdzenia FMD w obrębie tętnic nerkowych należy wykonać obrazowanie pozostałych łożysk naczyniowych w celu wykrycia zmian typu FMD oraz tętniaków	Poziom C
Zaleca się przeprowadzenie leczenia istotnego ZTN na podłożu FMD przed ciążą	Poziom C
U kobiet z przebyłym zabiegiem rewaskularyzacji nerek z powodu ZTN na podłożu FMD w wywiadzie zaleca się ocenę skuteczności zabiegu i wykluczenie restenozy przed ciążą	Poziom C
Zaleca się, w przypadku zaistnienia wskazań, przeprowadzenie leczenia wewnątrznacyniowego lub chirurgicznego uwidocznionych zwężeń w tętnicach innych niż nerkowe i tętniaków przed ciążą	Poziom C

Skróty: FMD – dysplazja włóknisto-mięśniowa, NT – nadciśnienie tętnicze, USG – ultrasonografia, ZTN – zwężenie tętnicy nerkowej

- NT 3. stopnia ( $\geq 180/110$  mm Hg), przyspieszone lub złośliwe
- NT odporne
- małą nerkę bez wcześniejszej uropatii w wywiadzie
- szmer w obrębie jamy brzusznej bez jawnych cech miażdżycy
- FMD w przynajmniej jednym innym łożysku naczyniowym
- przebyte spontaniczne rozwarstwienie tętnicy
- FMD w wywiadzie rodzinnym
- niewyjaśniony incydent neurologiczny.

Najnowszy konsensus amerykańsko-europejski zaleca rozważenie wykonania badań przesiewowych w kierunku zwężenia tętnicy nerkowej (ZTN) na podłożu FMD u wszystkich kobiet z NT w okresie rozrodczym planujących ciążę.<sup>136</sup> Autorzy tego stanowiska uznali, że u każdej kobiety z NT w okresie rozrodczym należy wykonać badanie USG nerek z badaniem dopplerowskim tętnic nerkowych. W przypadku stwierdzenia FMD w obrębie tętnic nerkowych powinno się wykonać obrazowanie pozostałych łożysk naczyniowych w celu wykrycia zmian o typie FMD oraz tętniaków.<sup>3,136,144</sup>

#### 7.1.3. Diagnostyka zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu dysplazji włóknisto-mięśniowej

Badaniem przesiewowym, które można wykonać u kobiet w ciąży, jest USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu. Jego wyniki powinny być potwierdzone za pomocą innego badania w przypadku wyniku dodatniego oraz w przypadku wyniku negatywnego u chorej z istotnym podejrzeniem klinicznym.<sup>3,136</sup> Możliwość wykonania angio-MR, angio-TK i angiografii subtrakcyjnej tętnic nerkowych w okresie ciąży jest ograniczona – szczegółowo zostało to omówione w ROZDZIALE 5.8.

#### 7.1.4. Leczenie zwężenia tętnicy nerkowej na podłożu dysplazji włóknisto-mięśniowej

U kobiet z NT ze ZTN na podłożu FMD w przypadku wskazań do rewaskularyzacji leczenie zabiegowe należy przeprowadzić przed ciążą.<sup>3,136</sup> U chorych na NT po przebyłym zabiegu rewaskularyzacji ZTN lub tych, u których rewaskularyzacja nie jest wskazana, należy zalecić obserwację kliniczną, biochemiczną i obrazową. U kobiet po przebytej angioplastyce ZTN na podłożu FMD planujących ciążę należy wcześniej wykonać badanie USG tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu w celu wykluczenia restenozy.<sup>143</sup>

Leczenie farmakologiczne NT u kobiet z FMD nie odbiega od zasad przedstawionych w ROZDZIALE 5.7. Uważa się za rozsądne stosowanie ASA w dawce 75–100 mg u kobiet z FMD w celu zapobiegania incydentom zakrzepowym i zakrzepowo-zatorowym.<sup>136</sup> U kobiet z FMD i wysokim ryzykiem PE w okresie ciąży należy zwiększyć dawkę ASA zgodnie z zasadami przedstawionymi w ROZDZIALE 6.2.

#### 7.1.5. Powikłania naczyniowe u kobiet z dysplazją włóknisto-mięśniową

U każdej kobiety ze stwierdzoną FMD w jednym łożysku naczyniowym należy ocenić obecność zmian o typie FMD w innych tętnicach. Zaleca się – w przypadku istnienia ku temu wskazań – przeprowadzenie przed ciążą leczenia wewnątrznacyniowego lub chirurgicznego uwidocznionych zwężeń i tętniaków. Leczenie zabiegowe tętniaków tętnic nerkowych lub śledzionowych powinno rozważyć się w przypadku średnicy tętniaka większej niż 2 cm. U kobiet planujących ciążę, z uwagi na ryzyko pęknięcia tętniaka w okresie ciąży, najnowszy konsensus amerykańsko-europejski zaleca rozważenie leczenia zabiegowego nawet zmian mniejszych niż 2 cm.<sup>136</sup>

W około 10% przypadków do spontanicznego rozwarstwienia tętnic wieńcowych dochodzi w czasie lub po zakończeniu ciąży – zagadnienie to zostało wyodrębnione w ROZDZIALE 7.8.

### 7.2. Pierwotny hiperaldosteronizm

#### 7.2.1. Definicja i częstość występowania

Pierwotny hiperaldosteronizm (PA) określa się jako hormonalnie uwarunkowaną postać NT wywołaną autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu. Stosując taką definicję, PA rozpoznaje się poprzez wykazanie braku wpływu na stężenie aldosteronu czynników oddziałujących na jego wytwarzanie w warunkach fizjologicznych.<sup>145,146</sup> Zasady diagnostyki i leczenia PA szczegółowo omówiono w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku.<sup>3</sup>

W okresie ciąży dochodzi do fizjologicznych zmian aktywności układu renina-angiotensyna:<sup>147-149</sup>

- wzrostu syntezy angiotensynogenu
- wzrostu sekrecji reniny i enzymu konwertującego

- w następstwie powyższych procesów dochodzi do wzrostu stężenia angiotensyny II, a następnie stymulacji wydzielania aldosteronu i wzrostu jego stężenia w osoczu (stężenie aldosteronu może być nawet 10-krotnie wyższe pod koniec ciąży w porównaniu z jej początkiem).

Pomimo wzrostu stężenia aldosteronu jego działanie jest antagonizowane przez jednocześnie istotny wzrost stężenia progesteronu, który działa kompetycyjnie na receptory mineralokortykoidowe.<sup>147-149</sup>

Pomimo że PA jest najczęstszą wtórną postacią NT, liczba opisanych przypadków dotyczących trudności postępowania z kobietami z PA w ciąży jest stosunkowo mała. Może wynikać to z faktu, że działanie kompetycyjne progesteronu, działającego jako naturalny antagonist receptorów mineralokortykoidowych, korzystnie wpływa na przebieg PA w okresie ciąży.<sup>147-149</sup>

#### 7.2.2. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne PA, będące wynikiem nadmiernego autonomicznego wytwarzania aldosteronu i jego wpływu na nerki i układ sercowo-naczyniowy, przedstawiono w **TABELI 4.2**. Dane dotyczące obrazu klinicznego PA u kobiet w ciąży są ograniczone. Mogą w nim dominować klasyczne objawy, takie jak hipokaliemia i trudności w kontroli RR.<sup>147-149</sup>

Ograniczona liczba danych nie pozwala na sformułowanie innych zaleceń dotyczących odrębnych wskazań do diagnostyki w kierunku PA u kobiet w ciąży niż te przedstawione w obowiązujących wytycznych.<sup>145</sup> U kobiet w ciąży PA należy podejrzewać zwłaszcza w przypadku NT stwierdzonego przed 20. tygodniem ciąży, szczególnie współistniejącego z hipokaliemią lub przypadkowo wykrytym guzem nadnercza.

#### 7.2.3. Badania przesiewowe w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu

Podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku PA jest ocena wskaźnika aldosteronowo-reninowego (ARR). Przy wykonywaniu i ocenie ARR należy wziąć pod uwagę, by u chorych z hipokaliemią wyrównać stężenie potasu. Powinno się również zmodyfikować leczenie hipotensyjne, stosując leki niewpływające na układ renina-angiotensyna-aldosteron.<sup>145</sup> U kobiet w ciąży, ze względu na konieczność szybkiego postawienia diagnozy, ARR można oznaczyć w trakcie stosowanego leczenia hipotensyjnego i uwzględnić wpływ stosowanych leków na stężenie reniny i aldosteronu. U kobiet w ciąży ARR jest niski z uwagi na fizjologiczny wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron: stężenie reniny jest prawidłowe lub podwyższone, a stężenie aldosteronu wysokie. Dlatego u kobiet w ciąży podstawowym warunkiem rozpoznania PA jest stwierdzenie niskiego stężenia reniny. Wskazuje to na przewagę oddziaływania zwiększonego stężenia aldosteronu nad progesteronem. Należy

jednak podkreślić, że u kobiet z PA w ciąży ARR może być prawidłowe. Dlatego u kobiet z podejrzeniem PA w okresie ciąży i prawidłowym ARR należy rozważyć powtórzenie badań w kierunku PA po zakończeniu ciąży i okresu karmienia.<sup>147-149</sup>

#### 7.2.4. Badania potwierdzające rozpoznanie

W Polsce do potwierdzenia rozpoznania PA stosuje się obecnie najczęściej test hamowania 0,9% roztworem NaCl i test z kaptoprylem. Diagnostyka w kierunku PA u kobiet w okresie rozrodczym powinna być przeprowadzona przed ciążą. Nie zaleca się wykonywania testów potwierdzających rozpoznanie w okresie ciąży ze względu na potencjalny niebezpieczny wpływ zwiększenia wolemii w trakcie testu hamowania 0,9% roztworem NaCl i przeciwwskazania do stosowania kaptoprylu w okresie ciąży.<sup>147-149</sup>

#### 7.2.5. Różnicowanie postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu

Po ustaleniu rozpoznania PA na podstawie objawów klinicznych i badań biochemicznych należy określić charakter i lokalizację zmian w nadnerczach. Trzeba również zróżnicować postaci PA – obustronny przerost kory nadnerczy i gruczolaka kory nadnercza. Zgodnie z wytycznymi różnicowanie postaci PA powinno być oparte na wykonaniu TK i cewnikowaniu żył nadnerczowych.<sup>145,150</sup> Z uwagi na brak możliwości wykonania tych badań w okresie ciąży można rozważyć wykonanie MR w celu oceny morfologii nadnerczy, ale jedynie w przypadku, gdy rozważane jest leczenie operacyjne z powodu trudności w kontroli RR i kaliemii. W pozostałych przypadkach różnicowanie postaci PA należy przeprowadzić po zakończeniu ciąży.<sup>147-149</sup>

#### 7.2.6. Leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu

Gruczolaka kory nadnerczy leczy się operacyjnie. U chorych z obustronnym przerostem kory nadnerczy zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu. Wstępna dawka spironolaktonu powinna wynosić 12,5–25 mg raz dziennie; najniższą skuteczną dawkę należy określić, zwiększając stopniowo dawkowanie do 100 mg dziennie lub więcej. Z uwagi na wykazany w badaniach na zwierzętach (szczurach i królikach, ale nie na myszach) potencjalnie teratogeny wpływ spironolaktonu oraz możliwe działanie feminizujące (działanie na receptory androgenowe i progesteronowe) spironolakton nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży. Trzeba jednak mieć na uwadze, że lek ten jest stosowany powszechnie od ponad 50 lat, a liczba opisywanych powikłań jego stosowania u kobiet w ciąży jest stosunkowo bardzo mała. Istnieje jeden opis przypadku dziecka z nieodróżnicowaniem narządów płciowych, którego matka w trakcie ciąży stosowała spironolakton, oraz opisy przypadków stosowania tego preparatu u kobiet w ciąży niezwiązane z jego szkodliwym wpływem



Postępowanie u kobiet z podejrzeniem pierwotnego hiperaldosteronizmu w okresie rozrodczym i w okresie ciąży – zalecenia	
U kobiet w ciąży z podejrzeniem PA zaleca się jako badanie przesiewowe oznaczenie ARR	Poziom C
U kobiet w ciąży nie zaleca się wykonywania testów potwierdzających rozpoznanie PA	Poziom C
Badanie MR w celu oceny morfologii nadnerczy można rozważyć u kobiet z PA w ciąży jedynie w przypadku, gdy rozważane jest leczenie operacyjne – z uwagi na trudności w kontroli RR i kaliemii	Poziom C
U kobiet z PA planujących ciążę, leczonych uprzednio spironolaktonem, należy rozważyć jego zastąpienie lekami dozwolonymi do stosowania w ciąży	Poziom C
Nie zaleca się stosowania spironolaktonu u kobiet z PA w okresie rozrodczym planujących ciążę i w trakcie jej trwania	Poziom C
Leczenie chirurgiczne u kobiet z jednostronną postacią PA w okresie rozrodczym powinno być przeprowadzone przed ciążą lub po jej zakończeniu	Poziom C
W okresie ciąży leczenie chirurgiczne można rozważyć jedynie w II trymestrze u kobiet z jednostronnym guzkiem nadnercza, biochemicznie rozpoznanymi PA i brakiem możliwości kontroli RR i kaliemii za pomocą leczenia farmakologicznego	Poziom C

Skróty: ARR – wskaźnik aldosteronowo-reninowy, MR – rezonans magnetyczny, PA – pierwotny hiperaldosteronizm, RR – ciśnienie tętnicze

na płód. Postuluje się potencjalnie niekorzystny wpływ efektu natriuretycznego spironolaktonu na wewnątrzmaciczny wzrost płodu.<sup>2,147-149</sup>

Eplerenon to nowszy, selektywny antagonist receptoru mineralokortykoidowego, charakteryzujący się niższym działaniem antyandrogenowym i agonistycznym na receptor progesteronowy. Z powodu krótszego czasu działania lek należy stosować częściej niż raz na dobę (rozpoczynając od 25 mg 2 × dz.) i w dawce liczbowo 2-krotnie wyższej niż spironolakton. Lek ten jest jednak niezarejestrowany na terenie Unii Europejskiej do leczenia PA. Nie ma danych, by eplerenon wpływał niekorzystnie na rozwój płodu, ponadto preparat ten, jak wspomniano, nie ma działania antyandrogenowego. W dawnej terminologii FDA miał on oznaczenie „B”. U kobiet w ciąży z PA, u których nie można uzyskać kontroli RR za pomocą innych leków i/lub występują trudności w kontroli stężenia potasu, można rozważyć stosowanie eplerenonu.<sup>2,147</sup> Część ekspertów nie podziela tego poglądu, uważając, że nie ma wystarczającej liczby danych, by zalecać stosowanie eplerenonu, który ma również ograniczone wskazania rejestracyjne. Ekspersi ci polecają podawanie spironolaktonu po II trymestrze w przypadku trudności w kontroli RR.<sup>149</sup>

Otwarte pozostaje pytanie, jak powinny być leczone farmakologicznie kobiety z PA planujące ciążę. Należy rozważyć zastąpienie spironolaktonu lekami dozwolonymi do stosowania w ciąży, a w przypadku braku ich skuteczności niektórzy eksperci wskazują możliwość rozważenia stosowania eplerenonu.<sup>147-149</sup>

Leczenie chirurgiczne u kobiet z jednostronną postacią PA w okresie rozrodczym powinno

zostać przeprowadzone przed ciążą lub po jej zakończeniu. W trakcie jej trwania leczenie chirurgiczne można rozważyć jedynie w II trymestrze u kobiet z jednostronnym guzkiem nadnercza, biochemicznie rozpoznanymi PA i brakiem możliwości kontroli RR i kaliemii za pomocą leczenia farmakologicznego.<sup>147-149</sup>

Należy pamiętać, że po porodzie, z uwagi na nagły spadek stężenia progesteronu, może dojść do pogorszenia kontroli RR i kaliemii. Zarówno spironolakton, jak i eplerenon przenikają do mleka matki. Uważa się jednak, że stężenie eplerenonu w mleku jest zbyt niskie, by wywierać wpływ na ustrój dziecka; w związku z tym w przypadku konieczności stosowania antagonistów mineralokortykoidów w okresie karmienia piersią można rozważyć stosowanie eplerenonu, mając jednak na uwadze przedstawione powyżej ograniczenia.<sup>147-149</sup>

### 7.3. Guzy wydzielające katecholaminy

#### 7.3.1. Definicja

Guzy nadnerczowe wydzielające katecholaminy są określane terminem guzów chromochłonnych (*pheochromocytoma*); pozostałe guzy z komórek chromochłonnych poza nadnerczami to przyzwójaki (*paraganglioma*), które mogą być również czynne hormonalnie. Stosuje się wspólny skrót dla hormonalnie czynnych guzów wydzielających katecholaminy – PPGL (*pheochromocytoma* i *paraganglioma* – guz chromochłonny i przyzwójaki).<sup>151</sup> Częstość występowania PPGL w ciąży ocenia się na 1 przypadek na 54 000 ciąż. Pomimo postępu wiedzy i dostępności metod diagnostycznych nadal duża liczba PPGL zostaje rozpoznana dopiero w okresie ciąży. Niewykryty PPGL stanowi istotne zagrożenie dla matki i płodu, a wczesne rozpoznanie w okresie ciąży oraz właściwe leczenie zmniejszają śmiertelność matki <5% i płodu do <15%.<sup>151-154</sup>

Katecholaminy z krążenia matki w niewielkim stopniu przenikają do płodu. Ponadto stwierdza się u niego wysoki klirens katecholamin zapewniający ich niskie stężenie w krwi płodu. Przejściowe zwwyżki stężenia katecholamin u kobiet z PPGL mogą niekorzystnie wpływać na krążenie łożyskowo-maciczne poprzez działanie naczynioskurczowe, a w konsekwencji prowadzić do oddzielenia łożyska i niedotlenienia płodu.<sup>151-154</sup> Kobiety w ciąży z PPGL powinny pozostawać pod opieką wielospecjalistycznego zespołu posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu PPGL.

#### 7.3.2. Obraz kliniczny

Wzajemna proporcja między noradrenaliną a adrenaliną uwalnianymi przez PPGL decyduje o bogatej symptomatologii klinicznej. Cechą charakterystyczną jest napadowe występowanie objawów, które mogą mieć różne nasilenie i nawracać z różną częstością (TAB. 4.2). U kobiet w ciąży PPGL najczęściej nie dają objawów, a u większości

chorych występują one przed porodem (90%). PPGL należy podejrzewać u kobiet w ciąży w przypadku NT niepoddającego się leczeniu.<sup>152</sup>

Do czynników wyzwalających należą: wysiłek fizyczny, uciśnięcie brzucha, obfity posiłek, niektóre leki (efedryna, fenylefryna, ACTH, fenotiazyna, amfetamina, metoklopramid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki stosowane do znieczuleń), sytuacje stresowe, alkohol. Uwolnienie katecholamin przez guz może być wywołane również podaniem glikokortykosteroidów. U kobiet w ciąży nasilenie objawów zwiększa się wraz z rozwojem ciąży. Może to wynikać z ucisku guza przez powiększającą się macicę, ruchów płodu, kurczenia się macicy i badania palpacyjnego jamy brzusznej. Guz chromochłonny może też być bezobjawowy (również z prawidłowym RR).<sup>151-156</sup>

Największe zagrożenie dla matki i dziecka w przebiegu PPGL stanowi okres okołoporodowy. W tym czasie wykazano najwyższą chorobowość i śmiertelność matek i płodów, zwłaszcza w przypadku nierozpoznanego PPGL. Związane jest to z akcją porodową, znieczuleniem, badaniem palpacyjnym jamy brzusznej, stosowanymi w tym okresie lekami, w tym metoklopramidem. Należy pamiętać, że do rozwoju poważnych objawów związanych z nagłym, nadmiernym wyrzutem katecholamin z guza może dojść w kilka/kilkanaście godzin po zadziałaniu czynników wywołujących.<sup>151-154</sup>

### 7.3.3. Diagnostyka w kierunku PPGL

Za najbardziej przydatne (o największej czułości) badania biochemiczne w kierunku PPGL, również u kobiet w ciąży, uważa się ocenę stężenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu oraz oznaczanie wydalania frakcjonowanych metoksykatecholamin z moczem. Podkreśla się, że największą czułość wykazuje oznaczanie wolnych metoksykatecholamin w osoczu (czułość: 97–99%, swoistość: 82%).<sup>157</sup> Oznaczanie wydalania adrenaliny i noradrenaliny w moczu cechuje się mniejszą czułością i swoistością, a najmniej przydatność diagnostyczną mają oznaczenia stężeń kwasu wanilinomigdałowego i dopaminy w moczu oraz stężeń katecholamin we krwi.<sup>151,152</sup>

U kobiet w okresie rozrodczym z usuniętym PPGL w wywiadzie zaleca się wykonanie oznaczenia stężenia metoksykatecholamin w osoczu lub ich wydalania z moczem na etapie planowania ciąży i zaraz po jej potwierdzeniu.

U kobiet będących nosicielkami mutacji genów predysponujących do rozwoju PPGL będących w okresie rozrodczym zaleca się wykonanie badań biochemicznych, anatomicznych i czynnościowych przed planowaną ciążą w celu wykluczenia obecności zmian o typie PPGL.

### 7.3.4. Leczenie PPGL

U kobiet w ciąży z PPGL nie należy stosować metyldopy i labetalolu z uwagi na fakt, że leki

te mogą nasilić objawy guza i pogorszyć kontrolę RR. Ponadto metyldopa może interferować z metodami służącymi do oznaczania stężenia pochodnych katecholamin.<sup>151-154</sup>

Metodą leczenia z wyboru jest operacyjne usunięcie PPGL wydzielającego katecholaminy. W okresie ciąży leczenie operacyjne położonych w obrębie jamy brzusznej PPGL wydzielających katecholaminy można rozważyć w II trymestrze, przed 24. tygodniem.<sup>151-154</sup> U kobiety z PPGL rozpoznanym po 24. tygodniu ciąży można rozważyć leczenie farmakologiczne do zakończenia ciąży. Usunięcie PPGL można zaplanować jednocześnie z cięciem cesarskim lub po porodzie. U kobiet z PPGL wydzielającym katecholaminy cięcie cesarskie wydaje się preferowanym sposobem zakończenia ciąży, jakkolwiek istnieją kontrowersje wynikające z ograniczonej ilości danych dotyczących tego zalecenia. Decyzja o momencie i sposobie zakończenia ciąży powinna zostać podjęta indywidualnie przez wielospecjalistyczny zespół.<sup>151-154</sup>

Istotne znaczenie ma odpowiednie przygotowanie chorej do operacji, zmierzające do obniżenia RR, zmniejszenia częstotliwości rytmu serca i opanowania napadów zwyczajnych RR oraz innych objawów zależnych od nadmiaru krążących katecholamin. W tym celu stosuje się przez 2–3 tygodnie leki blokujące receptory adrenergiczne  $\alpha$ : fenoksybenzaminę (w zwiększanych dawkach od 10 mg 2 × dz. do maks. 1 mg/kg/d p.o. w 2–3 dawkach podzielonych) lub doksazosynę (w stopniowo zwiększanych dawkach od 2 mg do maks. 32 mg/d p.o. w 1–2 dawkach podzielonych). Fenoksybenzamina przechodzi przez łożysko, dlatego zaleca się monitorowanie noworodka przez pierwszych kilka dni po urodzeniu pod kątem wystąpienia hipotonii i niewydolności oddechowej. Fenoksybenzamina w 1% przechodzi do mleka. Według nomenklatury FDA fenoksybenzamina miała status „C”. Doksazosyna, która z uwagi na bardziej korzystny profil farmakokinetyczny – krótszy czas działania i kompetycyjne wiązanie z receptorami  $\alpha$ -adrenergicznymi – wydaje się lekiem preferowanym, również posiadała status „C”.<sup>151-154</sup> Ponadto w Polsce ograniczeniem stosowania fenoksybenzaminy jest jej niedostępność poza importem docelowym.

Jako drugi lek hipotensyjny w przypadku nieskuteczności  $\alpha$ -blokady można dołączyć antagonistę wapnia (nifedypina o przedłużonym uwalnianiu). U chorych ze znacznie przyspieszoną czynnością serca można rozważyć zastosowanie kardioselektywnego  $\beta$ -adrenolityku, ale dopiero po zablokowaniu receptorów  $\alpha$ . Aminy katecholowe uwalniane przez PPGL oddziałują zarówno na receptory  $\alpha$ -, jak i  $\beta$ -adrenergiczne. Podanie  $\beta$ -adrenolityku bez uprzedniej blokady receptorów  $\alpha$  jest przeciwwskazane, gdyż grozi wzmożoną aktywacją tych receptorów i w konsekwencji istotnym wzrostem RR. Obniżając RR u kobiet



Postępowanie u kobiet z podejrzeniem PPGL w okresie rozrodczym i w czasie ciąży – zalecenia	
Zaleca się ocenę stężenia wolnych metoksykatecholamin w osoczu lub oznaczenie wydalania frakcjonowanych metoksykatecholamin z moczem jako badania przesiewowe w kierunku PPGL	Poziom C
Zaleca się wykonanie badań lokalizacyjnych PPGL u kobiet w ciąży po potwierdzeniu biochemicznym nadmiernej sekrecji katecholamin (podwyższone stężenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu lub podwyższone wydalanie frakcjonowanych metoksykatecholamin z moczem)	Poziom C
U kobiet w okresie rozrodczym z PPGL w wywiadzie zaleca się wykonanie oznaczenia stężenia metoksykatecholamin w osoczu lub ich wydalania z moczem na etapie planowania ciąży i zaraz po jej potwierdzeniu	Poziom C
U kobiet będących nosicielkami mutacji genów predysponujących do rozwoju PPGL będących w okresie rozrodczym zaleca się wykonanie badań biochemicznych, anatomicznych i czynnościowych przed planowaną ciążą w celu wykluczenia obecności zmian o typie PPGL	Poziom C
W przygotowaniu farmakologicznym do operacji zaleca się stosowanie doksazosyny lub fenoksybenzaminy	Poziom C
U kobiet w ciąży z PPGL wydzielającym katecholaminy nie zaleca się zbyt intensywnego obniżania RR. Nie zaleca się również stosowania metyldopy i labetalolu	Poziom C
Należy rozważyć leczenie operacyjne PPGL wydzielającego katecholaminy zlokalizowanego w obrębie jamy brzusznej w II trymestrze ciąży	Poziom C

Skróty: PPGL – guz chromochłonny i przyzwojaki, RR – ciśnienie tętnicze

z hormonalnie czynnym PPGL, należy unikać hipotonii. Należy pamiętać, że zarówno fenoksybenzamina, jak i doksazosyna przechodzą przez łożysko, dlatego nie powinno się obniżać RR zbyt intensywnie (RR >120/80 mm Hg) i należy jednocześnie monitorować dobrostan płodu. W przygotowaniu chorej do operacji ważne jest wyrównanie hipowolemii przez odpowiednią podaż sodu i płynów w celu uniknięcia hipotensji ortostatycznej.<sup>151-154</sup>

Kobiety w ciąży z PPGL są szczególnie narażone na rozwój przełomu nadciśnieniowego związanego z nadmiarem katecholamin w okresie okołoporodowym. Napadowy wzrost RR w przebiegu PPGL wydzielającego katecholaminy można opanować, podając fentolaminę *i.v.* zazwyczaj w dawce 2–5 mg i powtarzając wstrzyknięcie w razie potrzeby.

#### 7.4. Koarkcja aorty

Koarkcja aorty (CoA) stanowi 5–10% wrodzonych wad serca. Pomimo ich korekcji NT występuje średnio u 32,5% (zakres: 25–68%) chorych w zależności od sposobu leczenia zabiegowego i czasu jego przeprowadzenia.<sup>158</sup>

CoA po skutecznej operacji niesie ze sobą umiarkowanie wysokie ryzyko chorobowości sercowo-naczyniowej w okresie ciąży, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą ryzyka (mWHO II/III).<sup>2</sup> Cięża w tej grupie pacjentek jest dobrze tolerowana. Natomiast szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentki z niekorygowaną CoA oraz po jej

korekcji z utrzymującym się NT, rezydualną CoA lub poszerzeniem aorty. Współistnienie dwupłatkowej zastawki aortalnej zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe ze względu na zagrożenie rozwarstwieniem aorty. Opisano częstsze występowanie PE i poronień u ciężarnych pacjentek z CoA.<sup>2,159,160</sup>

Wytyczne ESC klasyfikują stan po przebytym leczeniu zabiegowym CoA jako związany z umiarkowanym ryzykiem śmiertelności lub umiarkowanie wysokim ryzykiem chorobowości (mWHO II/III), natomiast ciężką CoA w ciąży (bez leczenia i po nim) jako związaną z ekstremalnie wysokim ryzykiem śmiertelności lub poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (mWHO IV).<sup>2</sup> W literaturze nie ma danych na temat optymalnej terapii farmakologicznej kobiet z CoA i NT w ciąży. Należy rozważyć leczenie hipotensyjne zgodnie z przyjętymi zasadami dla ogólnej populacji kobiet z NT w ciąży, unikając jednocześnie hipoperfuzji przepływu łożyskowego.<sup>2</sup> Dlatego kobiety z CoA i NT w ciąży powinny pozostawać pod opieką wielospecjalistycznego zespołu w ośrodku referencyjnym.

#### 7.5. Poszerzenie aorty wstępującej

Postępowanie w zespołach Turnera, Marfana i Ehlersa-Danlosa typu IV szczegółowo omówiono w wytycznych ESC z 2018 roku.<sup>2</sup> U kobiet z NT do poszerzenia aorty wstępującej najczęściej dochodzi w następstwie dwupłatkowej zastawki aortalnej (BAV) lub przewlekłego NT.

##### 7.5.1. Poszerzenie aorty wstępującej

U pacjentek z BAV poszerza się najczęściej aorta wstępująca powyżej punktu STJ (*sino-tubular junction*). Ryzyko rozwarstwienia jest małe i zależy od wymiaru aorty, morfologii zastawki aortalnej i ewentualnego współistnienia koarktacji aorty.<sup>161</sup> Nie zaleca się ciąży u pacjentek z BAV i wymiarem aorty wstępującej >50 mm przed wymianą aorty wstępującej.<sup>2</sup> U kobiet z BAV i NT należy wykluczyć CoA.

##### 7.5.2. Postępowanie u kobiet z poszerzeniem aorty wstępującej

Kluczowym elementem opieki nad ciężarną jest regularna kontrola wartości RR. Należy monitorować echokardiograficznie średnicę aorty przez całą ciążę i do 6. miesiąca po porodzie. U kobiet z istotnym poszerzeniem aorty i bardzo wysokim ryzykiem rozwarstwienia badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane co miesiąc.<sup>2</sup> Niskie ryzyko rozwarstwienia i poszerzenie niewielkiego stopnia wymagają monitorowania echokardiograficznego co 12 tygodni. Jeśli niezbędne jest wykorzystanie innej techniki obrazowej, zaleca się badanie rezonansem magnetycznym bez kontrastu.

Wytyczne ESC wskazują, że u pacjentek z poszerzoną aortą wstępującą w przebiegu wrodzonych

Postępowanie u ciężarnych pacjentek z koarktacją aorty – zalecenia	
U kobiet z CoA i NT w ciąży należy rozważyć leczenie hipotensyjne zgodnie z przyjętymi zasadami dla ogólnej populacji kobiet z NT w ciąży, unikając jednocześnie hipoperfuzji przepływu łożyskowego	Poziom C
Wizyty kardiologiczne u pacjentek po leczeniu naprawczym CoA i z prawidłowymi wartościami RR powinny odbywać się w każdym trymestrze ciąży. Natomiast u kobiet z istotną CoA wizyty są wskazane co najmniej raz w miesiącu	Poziom C

Skróty: CoA – koarktacja aorty, NT – nadciśnienie tętnicze, RR – ciśnienie tętnicze

Postępowanie u kobiet z poszerzeniem aorty wstępującej – zalecenia	
U kobiet z istotnym poszerzeniem aorty i bardzo wysokim ryzykiem rozwarstwienia badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane co miesiąc. Niskie ryzyko rozwarstwienia i niewielkiego stopnia poszerzenia wymagają monitorowania echokardiograficznego co 12 tyg.	Poziom C
U pacjentek z poszerzoną aortą wstępującą powinno się rozważyć stosowanie przez całą ciążę $\beta$ -adrenolityku	Poziom C
W przypadku wymiaru aorty pomiędzy 40–45 mm należy rozważyć poród siłami natury z zastosowaniem znieczulenia podpajęczynówkowego i skróceniem drugiego okresu porodu. Przy średnicy aorty wynoszącej 40–45 mm można, a przy średnicy >45 mm trzeba rozważyć zakończenie ciąży cięciem cesarskim <sup>2</sup>	Poziom C
Nie zaleca się zachodzenia w ciążę kobietom z dwupłatkową zastawką aortalną i wymiarem aorty wstępującej >50 mm	Poziom C

Postępowanie w obturacyjnym bezdechu sennym u kobiet w ciąży – zalecenia	
U kobiet w ciąży z rozpoznaniem bezdechu sennego zaleca się leczenie dostępnymi metodami nieinwazyjnymi (terapia ułożeniowa, aparaty wewnątrznosne, terapia CPAP)	Poziom B
Z uwagi na dobrostan płodu w terapii bezdechu sennego otyłych ciężarnych nie zaleca się redukcji masy ciała. Kobiety w ciąży z OBS obowiązuje zakaz stosowania leków o potencjale miorelaksacyjnym, w tym nasennych i przeciwbólowych	Poziom C

Skróty: CPAP – ciągłe ciśnienie dodatnie w drogach oddechowych, OBS – obturacyjny bezdech senny

aortopatii (w tym BAV) należy rozważyć stosowanie  $\beta$ -adrenolityku przez całą ciążę.<sup>2</sup>

Leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem w ciąży powinno być kontynuowane w okresie okołoporodowym. Sposób zakończenia porodu jest uzależniony od stopnia poszerzenia aorty wstępującej. W przypadku wymiaru aorty pomiędzy 40–45 mm powinien zostać rozważony poród siłami natury z zastosowaniem znieczulenia podpajęczynówkowego i ze skróceniem drugiego okresu. Przy średnicy aorty wynoszącej 40–45 mm można, a przy średnicy >45 mm należy rozważyć zakończenie ciąży cięciem cesarskim.<sup>2</sup>

## 7.6. Zaburzenia snu

Obiektywne badania rytmu okołodobowego jednoznacznie wskazują, że ciąża jest skojarzona z pogorszeniem jakości snu, zwłaszcza w III trymestrze. Sen w tym okresie cechuje nadmierna fragmentacja (wzbudzenia kory mózgowej oraz wybudzenia), konsekwencją czego jest dekompozycja następujących po sobie faz

snu, skrócenie czasu snu wolnofalowego i snu paradoksalnego.<sup>162</sup>

### 7.6.1. Epidemiologia zaburzeń oddychania w ciąży

Częstość występowania zaburzeń oddychania w czasie snu (SDB) u kobiet w wieku rozrodczym jest najniższa w odniesieniu do całej populacji ogólnej dorosłych kobiet i mężczyzn.<sup>163</sup> Częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego (OSA) w okresie ciąży zależy od czasu jej trwania. Ocenia się, że OSA występuje u kilku procent ciężarnych w I trymestrze, natomiast w trzecim dotyczy blisko 30%.<sup>164</sup> U kobiet w ciąży stosuje się przyjęte ogólnie dla populacji dorosłych kryteria diagnostyczne SDB, na podstawie których najczęściej klasyfikowaną postacią bezdechu jest łagodny stopień schorzenia (uśredniony wskaźnik bezdechów i oddechów spłyconych w czasie godziny snu [AHI] <15).<sup>164</sup>

### 7.6.2. Patogeneza bezdechu sennego w ciąży

Wydaje się, że kluczowym mechanizmem odpowiedzialnym za wzrost ryzyka występowania bezdechów sennych kobiet ciężarnych jest hormonalnie zależne zatrzymanie płynów w ustroju. Bezpośrednią konsekwencją przewodnienia jest obrzęk tkanek miękkich okolicy górnych dróg oddechowych i tym samym zawężenie ich światła.<sup>165-167</sup>

### 7.6.3. Powikłania u matki i dziecka skojarzone z bezdechem sennym

Pacjentki z bezdechem cechują się zwiększonym ryzykiem występowania: cukrzycy ciążowej, NT wywołanego ciążą i PE. W rezultacie cięższe kobiety z SDB częściej są zakończone przedwczesnym porodem. Nie ma jednak jednoznacznego dowodu, który sugerowałby, że nieleczony bezdech senny matek zaburza wzrost wewnątrzmaciczny płodu. Mimo to wykazano, że SDB kobiet ciężarnych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niewydolności krążeniowo-oddechowej noworodków, wymagającej przeprowadzenia poporodowej resuscytacji i/lub prowadzenia opieki nad noworodkami w warunkach intensywnego nadzoru.<sup>168,169</sup>

### 7.6.4. Diagnostyka, kryteria rozpoznania i klasyfikacja obturacyjnego bezdechu sennego

Diagnoza i klasyfikacja stopnia zaawansowania bezdechu sennego powinna być prowadzona na podstawie obiektywnej obserwacji z zastosowaniem badań poligraficznych lub polisomnograficznych.<sup>170,171</sup>

### 7.6.5. Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego u kobiet w ciąży

Obowiązujące wytyczne nie rekomendują specyficznego leczenia SDB u ciężarnych. Nieliczne badania wykazały częściową skuteczność terapii bezdechu sennego z zastosowaniem metod behawioralnych, to jest całkowitego zakazu spożywania alkoholu i zażywania leków

z grupy nasennych i narkotycznych przeciwbólowych oraz wymuszania pozycji bocznej w trakcie snu (terapia ułożeniowa ma także uzasadnienie w niwelowaniu skutków ucisku na żyłę główną dolną). Otyłym ciężarnym nie zaleca się jednak redukcji masy ciała. Wyższą skutecznością cechuje się terapia interwencyjna obejmująca zastosowanie aparatów wysuwających żuchwę oraz leczenie protezami powietrznymi z użyciem dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP).

## 7.7. Choroby nerek

### 7.7.1. Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) w istotnym stopniu zwiększa ryzyko wystąpienia NT u kobiet ciężarnych.<sup>172</sup> NT występuje u około 20–50% ciężarnych z PChN, a jego częstość wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania PChN.<sup>173</sup> Dane dotyczące odrębności patofizjologicznych NT u kobiet ciężarnych z chorobami nerek pochodzą z badań na zwierzętach doświadczalnych oraz badań małych grup ciężarnych z PChN. Wynika z nich, że główną przyczyną NT u ciężarnych z PChN jest niezdolność chorych nerek do fizjologicznej adaptacji do ciąży, która obejmuje zwiększenie filtracji kłębuszkowej o około 50%. W wyniku powyższego procesu dochodzi do retencji sodu oraz hiperwolemii i w efekcie do rozwoju NT.<sup>174</sup>

Można przypuszczać, że podobnie jak w PChN u kobiet niebędących w ciąży w patogenezie NT uczestniczy również zwiększona aktywność współczulnego układu nerwowego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron.<sup>175</sup> Wraz z zaawansowaniem PChN zwiększa się ryzyko wystąpienia NT oraz powikłań, dotyczących zarówno przebiegu ciąży, jak i rokowania dla płodu i matki. W tych przypadkach u kobiet ciężarnych częściej występuje PE, rzucawka, przedwczesny poród i mała masa urodzeniowa dziecka. Ponadto noworodki urodzone przez te pacjentki częściej wymagają pobytu na oddziale intensywnej terapii. Większa jest również śmiertelność okołoporodowa.<sup>176</sup> Bateman i wsp. stwierdzili większe ryzyko poronienia, PE, opóźnionego wzrostu płodu oraz przedwczesnego porodu u kobiet z PChN, której towarzyszyło NT, niż u kobiet, u których RR w okresie ciąży było prawidłowe.<sup>177</sup>

U kobiet ciężarnych za pomocą powszechnie stosowanych wzorów (MDRD, CKD-EPI) nie można obliczyć eGFR.<sup>6</sup> Dlatego zaawansowanie PChN u kobiet w ciąży odnosi się przede wszystkim do wartości eGFR sprzed ciąży, a w jej trakcie obserwację kliniczną opiera się na pomiarach stężenia kreatyniny w surowicy.<sup>178</sup>

W chwili rozpoznania ciąży u kobiety z PChN konieczne jest przeprowadzenie oceny czynników ryzyka powikłań zarówno u matki, jak i u płodu. Należy określić między innymi zaawansowanie choroby nerek przed ciążą, dobowy białkomocz (najlepiej wydalanie albuminy

z moczem), stężenia mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego i glukozy w surowicy. Ocena czynności nerek (stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy) oraz białkomoczu/albuminurii powinna być dokonywana przynajmniej raz w miesiącu.<sup>176</sup> U kobiety ciężarnej z PChN konieczne jest ścisłe monitorowanie RR (samodzielne pomiary 2 × 2 dz.). Należy również rozważyć wykonanie całodobowej rejestracji RR.<sup>176</sup>

Wartości docelowe w leczeniu NT u kobiet w ciąży z PChN są podobne jak u ciężarnych bez PChN, to jest u ciężarnych z NT i chorobą nerek powinno się dążyć do docelowego RR rozkurczowego wynoszącego 81–85 mm Hg.<sup>65,67,68</sup> W doborze leków hipotensyjnych w tej grupie pacjentek należy się kierować tymi samymi zasadami co u ciężarnych bez PChN. U kobiet ciężarnych z PChN niedozwolone jest stosowanie leków o właściwościach nefroprotektoryjnych (inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora dla angiotensyny i antagonistów receptora mineralokortykoidowego), które są zalecane u kobiet niebędących w ciąży. Metyldopa jest wydalana głównie przez nerki, dlatego zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dawkę leku powinno się zmniejszyć u chorych z upośledzeniem czynności nerek. Zaleca się wydłużenie przerwy pomiędzy dawkami do 8 godzin przy eGFR pomiędzy 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; do 8–12 godzin, gdy eGFR jest pomiędzy 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, oraz do 12–25 godzin przy eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Metyldopa usuwana jest podczas dializy, zalecane jest podanie dawki uzupełniającej 250 mg po zabiegu, aby zapobiec zwiększeniu RR. Wyjątkowo u ciężarnych z PChN (zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby) mogą wystąpić wskazania do stosowania leków moczopędnych. Można rozważyć stosowanie diuretyków pętlowych w razie bardzo nasilonych obrzęków, głównie w przebiegu zespołu nerczycowego.<sup>30</sup> Należy pamiętać, że w pierwszej kolejności w celu zmniejszenia obrzęków zaleca się pacjentkom odpoczynek z uniesieniem kończyn dolnych, a także stosowanie elastycznych pończoch.<sup>172</sup> Leki moczopędne są przeciwwskazane w PE, w którym stwierdza się zmniejszoną objętość osocza.<sup>175</sup> Ciężarne z PChN powinny przed 16. tygodniem ciąży rozpocząć stosowanie ASA w dawce 100–150 mg/d, który zmniejsza ryzyko wystąpienia PE, przedwczesnego porodu oraz IUGR.<sup>179</sup> Ciężarnym z PChN nie zaleca się ograniczenia spożycia białka, zwłaszcza pacjentkom dializowanym, które powinny spożywać od 1,5 do 1,8 g/kg m.c. białka na dobę.<sup>175,180</sup> Nie ma natomiast zaleceń co do ilości spożywanej soli przez ciężarne z NT i PChN. Niedokrwistość należy do obrazu PChN, a u kobiet ciężarnych może być jeszcze bardziej nasiloną w związku z fizjologicznie nieproporcjonalnym zwiększeniem objętości osocza w stosunku do elementów morfotycznych krwi. Niedokrwistość może



### Postępowanie w chorobach nerek u kobiet w ciąży – zalecenia

Zaleca się zmniejszenie dobowej dawki metyldopy (wydłużenie czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami) u kobiet w ciąży z upośledzoną czynnością nerek w zależności od eGFR	Poziom C
Można rozważyć leki moczopędne, głównie pętlowe, wyjątkowo u chorych z bardzo nasilonymi obrzękami, najczęściej z zespołem nerczycowym	Poziom C
Zaleca się rozpoczęcie leczenia ASA w dawce 100–150 mg/d przed 16. tyg. u kobiet z PChN	Poziom C
U kobiet z PChN w ciąży zaleca się stosowanie kwasu foliowego w dawce 5 mg/d	Poziom C
U kobiet z PChN w ciąży zaleca się dietę bez ograniczenia spożycia białka	Poziom C
U kobiet z PChN w ciąży zaleca się utrzymywanie stężenia hemoglobiny we krwi w zakresie 10–11 g/dl	Poziom C
Zaleca się rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (zalecane hemodializy) przy stężeniu mocznika w surowicy u matki wynoszącym około 100 mg/dl (15 mmol/l)	Poziom C

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, eGFR – szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego, PChN – przewlekła choroba nerek

wiązać się również z niedoborem żelaza, witaminy B<sub>12</sub> oraz kwasu foliowego.<sup>181</sup> U ciężarnych z PChN można rozważać stosowanie leków pobudzających erytropoezę (ESAs)<sup>182</sup> po uprzednim wyrównaniu niedoborów żelaza, którego suplementację zaczyna się od postaci doustnych. Preparaty dożylnie są również bezpieczne dla kobiet w ciąży, choć należy pamiętać, że mogą wywołać reakcję alergiczną, a także pobudzać czynność skurczową macicy. Należy utrzymywać stężenie hemoglobiny we krwi ciężarnej w granicach 10–11 g/l. ESAs powinny być jednak stosowane u kobiet ciężarnych z dużą ostrożnością, ponieważ mogą przyczynić się do wzrostu RR, zwłaszcza wówczas gdy leczenie było nadto intensywne i stężenie hemoglobiny we krwi uległo zwiększeniu zbyt szybko lub powyżej wartości zalecanych, to jest 12 g/l.<sup>183</sup>

Ważnym aspektem leczenia ciężarnych z PChN – w tym również tych z współistniejącym NT – jest leczenie nerkozastępcze. U części chorych z PChN podczas ciąży dochodzi do pogorszenia czynności nerek. Kwalifikacja do hemodializoterapii odbywa się na podstawie analizy stanu klinicznego (m.in. oporne na leczenie zachowawcze przewodnienie i wynikające z niego NT) oraz wyników badań laboratoryjnych (stężen mocznika, potasu i wodorowęglanów w surowicy) u ciężarnej. Najczęstszym wskazaniem do rozpoczęcia hemodializoterapii u kobiety w ciąży jest zwiększone stężenie mocznika w surowicy.<sup>181</sup> Obecnie uważa się, że hemodializy należy rozpoczynać przy wyniku wynoszącym około 100 mg/dl (15 mmol/l). Zarówno u pacjentek w ciąży, u których rozpoczęto hemodializoterapię, jak i u tych, które były poddane temu leczeniu w czasie koncepcji, minimalny czas hemodializy – przy niewystępowaniu resztkowej czynności nerek – powinien wynosić 36 godz./

tydzień. Niezbędne jest utrzymanie stężenia mocznika w surowicy przed kolejną dializą w zakresie 60–90 mg/dl (10–15 mmol/l). Przy tak intensywnym leczeniu nerkozastępczym wymagana jest bardzo ścisła kontrola gospodarki elektrolitowej (co najmniej raz w tygodniu) z uzupełnianiem potasu, magnezu, wapnia i fosforu. Wskazane jest stosowanie płynu dializacyjnego o stężeniu wapnia 1,5 mmol/l, a także uzupełnianie wapnia i witaminy D.<sup>15</sup> Od początku ciąży zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego w dawce 5 mg/d, preparatów multiwitaminowych, unikanie palenia tytoniu oraz spożywania alkoholu.<sup>175</sup> Sugeruje się, aby nie rozpoczynać u ciężarnych leczenia nerkozastępczego od dializ otrzewnowych, a w przypadku ich uprzedniego stosowania postępowanie należy indywidualizować. Konwersja do hemodializ wydaje się wskazana szczególnie u pacjentek z małą diurezą resztkową, tendencją do retencji płynów oraz w ciąży mnogiej.<sup>184</sup> Biorąc pod uwagę opisy przypadków pomyślnie zakończonych ciąży u chorych dializowanych otrzewnowo, można rozważyć kontynuację tej terapii u pacjentek z dużą diurezą resztkową.<sup>174</sup>

## 7.8. Zaburzenia rytmu serca

### 7.8.1. Epidemiologia

Uczucie kołatania serca i zaburzenia rytmu serca u kobiet w ciąży to częsty problem kliniczny, który jednak w większości przypadków nie wymaga leczenia.<sup>185</sup> Częstość występowania zaburzeń rytmu serca u kobiet w ciąży w dużym stopniu zależy od chorób współwystępujących. Częstoskurcze nadkomorowe występują u 0,02 do 1,3% ciężarnych bez strukturalnej choroby serca. Tymczasem u kobiet z wrodzonymi wadami serca komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia mogą pojawić się u 5–15% pacjentek.<sup>186–188</sup> Przedwczesne pobudzenia komorowe (najczęściej z dróg odpływu) występują u ponad 50% pacjentek skierowanych na 24-godzinną rejestrację EKG z powodu kołatania serca. W większości przypadków nie wymagają one leczenia antyarytmicznego i najczęściej ustępują po okresie ciąży.<sup>189</sup>

Migotanie przedsionków (AF) oraz częstoskurcze nadkomorowe (SVT), poza skurczami dodatkowymi, są najczęstszą arytmia u kobiet w ciąży.<sup>2</sup> Do czynników związanych ze zwiększoną częstością występowania AF zalicza się starszy wiek kobiety w ciąży, NT, cukrzycę, otyłość i wady wrodzone serca.<sup>185,186</sup>

### 7.8.2. Patogeneza zaburzeń rytmu serca u kobiet w ciąży

Podczas ciąży rosną objętość krwi oraz rzut serca, które około 32. tygodnia ciąży osiągają 150% wartości wyjściowych. Wzrost rzutu serca w pierwszej połowie ciąży wynika w znaczącym stopniu ze wzrostu objętości wyrzutowej, w drugiej – ze wzrostu częstości rytmu serca.



Postępowanie u kobiet z zaburzeniami rytmu serca – zalecenia	
U planujących ciążę kobiet z chorobami serca lub aorty w wywiadzie wytyczne ESC w celu oceny ryzyka jako minimum zalecają wykonanie EKG, badania echokardiograficznego serca oraz ewentualnie testu wysiłkowego	Poziom C
Zaleca się wykonanie badania EKG metodą Holtera u ciężarnych pacjentek z wywiadem częstoskurczów komorowych, migotania i/lub trzepotania przedsionków lub z kołataniem serca	Poziom C
Przed rozpoczęciem farmakoterapii u kobiety w ciąży zaleca się sprawdzenie danych klinicznych z tabeli 7 wytycznych ESC 2018, a w przypadku braku danych zaleca się sprawdzenie internetowej bazy <a href="http://www.safefetus.com">www.safefetus.com</a>	Poziom C
Zaleca się stosowanie leków $\beta$ -adrenolitycznych w okresie ciąży i w porożu u pacjentek z zespołem długiego QT lub katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym	Poziom C
W przypadku źle tolerowanych i opornych na farmakoterapię napadów częstoskurczu nadkomorowego należy rozważyć wykonanie ablacji w doświadczonym ośrodku z zastosowaniem systemu elektroanatomicznego	Poziom C
Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (apiksaban, dabigatran, rywaroksaban) są przeciwwskazane w ciąży	Poziom C

Skróty: EKG – elektrokardiografia

Serce matki ulega rotacji o 15–20 stopni w lewo, w konsekwencji mogą wystąpić zmiany odcinka ST i załamka T. Zwykle nie ma problemu z potwierdzeniem rytmu zatokowego przy zastosowaniu standardowych kryteriów rozpoznania.<sup>2</sup> Tętno ciężarnej przyspiesza średnio o 10–15 uderzeń na minutę, co jest zjawiskiem fizjologicznym, ale może utrudniać diagnozę niewydolności serca czy zatorowości płucnej.

Większe obciążenie serca matki może prowadzić do występowania arytmii, szczególnie u pacjentek z organiczną chorobą serca. U około 1/3 ciężarnych zaburzenia rytmu serca występują w ciąży po raz pierwszy, a u kolejnych 30–40% dochodzi do nasilenia arytmii.<sup>2</sup> Zaburzenia rytmu serca podczas ciąży istotnie zwiększają ryzyko powikłań ciąży i porodu oraz mogą prowadzić do rozwoju wad u płodu.<sup>190</sup>

### 7.8.3. Diagnostyka zaburzeń rytmu serca u kobiet przed ciążą i w czasie ciąży

U kobiet z chorobami serca lub aorty w wywiadzie, planujących ciążę, wytyczne ESC w celu oceny ryzyka jako minimum zalecają wykonanie EKG, badania echokardiograficznego serca oraz ewentualnie testu wysiłkowego.<sup>186</sup> Te same wytyczne zalecają wykonanie badania EKG metodą Holtera u ciężarnych pacjentek z kołataniem serca, z wywiadem częstoskurczów nadkomorowych i komorowych oraz migotania lub trzepotania przedsionków.

U kobiet z zaburzeniami rytmu serca zarówno przed ciążą, jak i podczas ciąży należy aktywnie poszukiwać wrodzonych kardiomiopatii i kanałopatii, a wystąpienie u pacjentki w ciąży po raz pierwszy częstoskurczu komorowego wymaga wykluczenia organicznej choroby serca.<sup>191</sup> U pacjentek z częstoskurczem komorowym,

który wystąpił w ostatnich 6 tygodniach ciąży lub w porożu, należy wykluczyć kardiomiopatię porożową.<sup>171</sup>

Eksperti ESC zaproponowali także zakres opieki i nadzoru okołoporodowego u pacjentek z zaburzeniami rytmu serca, kwalifikując pacjentki do jednej z trzech grup ryzyka.<sup>186</sup>

### 7.8.4. Leczenie

#### Tachykardia zatokowa

Częstym problemem u kobiet w ciąży jest tachykardia zatokowa. W aktualnych europejskich wytycznych dotyczących postępowania i leczenia zaburzeń rytmu serca u kobiet w ciąży nie ma ustalonego schematu postępowania. W powyższych wytycznych nie znajdujemy zalecenia rutynowego podawania  $\beta$ -adrenolityków u ciężarnych z bezobjawową lub nawet objawową tachykardią zatokową. W przypadku objawowej tachykardii zatokowej rozsądne wydaje się rozważenie korzyści i ryzyka związanego z lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi. Należy pamiętać, że iwa-bradyna w ciąży jest przeciwwskazana.

#### Leczenie doraźne i długoterminowe

O ile doraźne przerwanie arytmii u ciężarnej kardiowersją elektryczną, dożylnym podaniem adenozyliny lub leku  $\beta$ -adrenolitycznego jest relatywnie bezpieczne dla płodu, o tyle długotrwałe przyjmowanie leków antyarytmicznych w celu zapobiegania napadom arytmii może stanowić istotny problem kliniczny.<sup>192</sup>

Najnowsze zalecenia mówią wyraźnie, aby przed rozpoczęciem farmakoterapii u kobiety w ciąży sprawdzić tabelę 7 wytycznych ESC 2018 dotyczącą bezpieczeństwa leków, a w przypadku braku w niej potrzebnych danych klinicznych zalecają skorzystanie z bazy danych [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com).

Należy pamiętać, że doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K podczas ciąży są przeciwwskazane.<sup>193</sup>

U kobiet z wrodzonym zespołem wydłużonego QT i katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym występuje w okresie okołoporodowym i w czasie porożu wysokie ryzyko arytmii, które można zredukować, stosując leki  $\beta$ -adrenolityczne.<sup>194</sup>

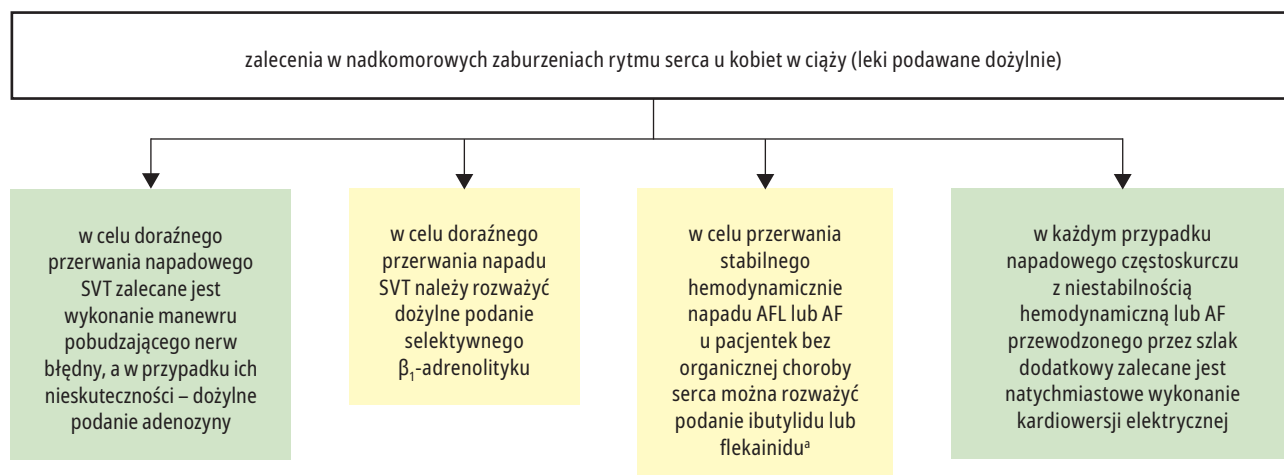
W przypadku źle tolerowanych i opornych na farmakoterapię napadów częstoskurczu nadkomorowego należy rozważyć wykonanie ablacji z zastosowaniem systemu elektroanatomicznego w doświadczonym ośrodku. U młodych kobiet z napadami arytmii (SVT, VT, AF) rozsądne jest rozważenie ablacji przed ciążą.

Postępowanie u kobiet w ciąży z zaburzeniami rytmu serca szczegółowo przedstawiają wytyczne dotyczące postępowania z kobietami w ciąży i chorobami sercowo-naczyniowymi<sup>2</sup> oraz

RYCINA 7.1 A–D.

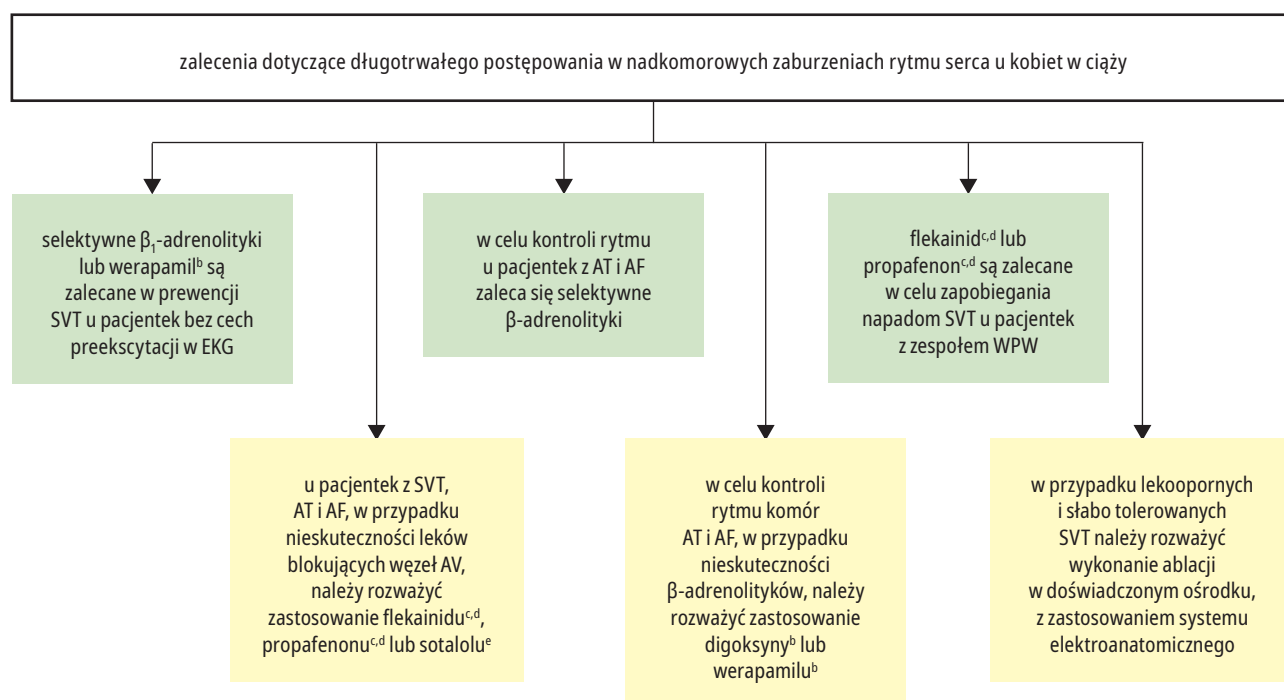
A

### Schemat postępowania u pacjentki w ciąży z napadem SVT lub AF na podstawie wytycznych ESC 2018



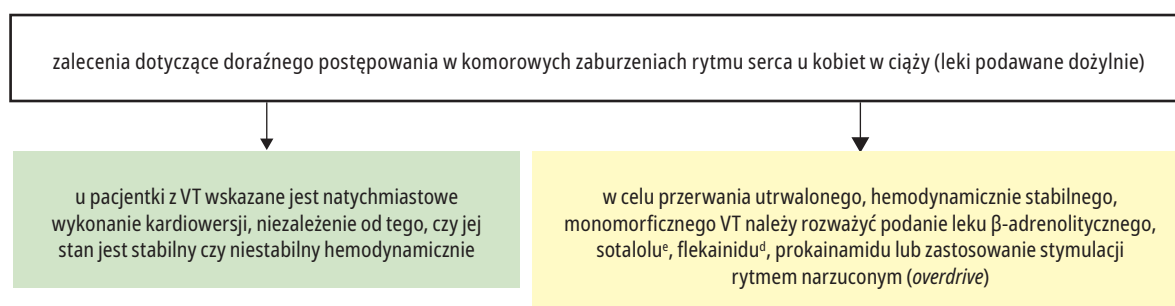
B

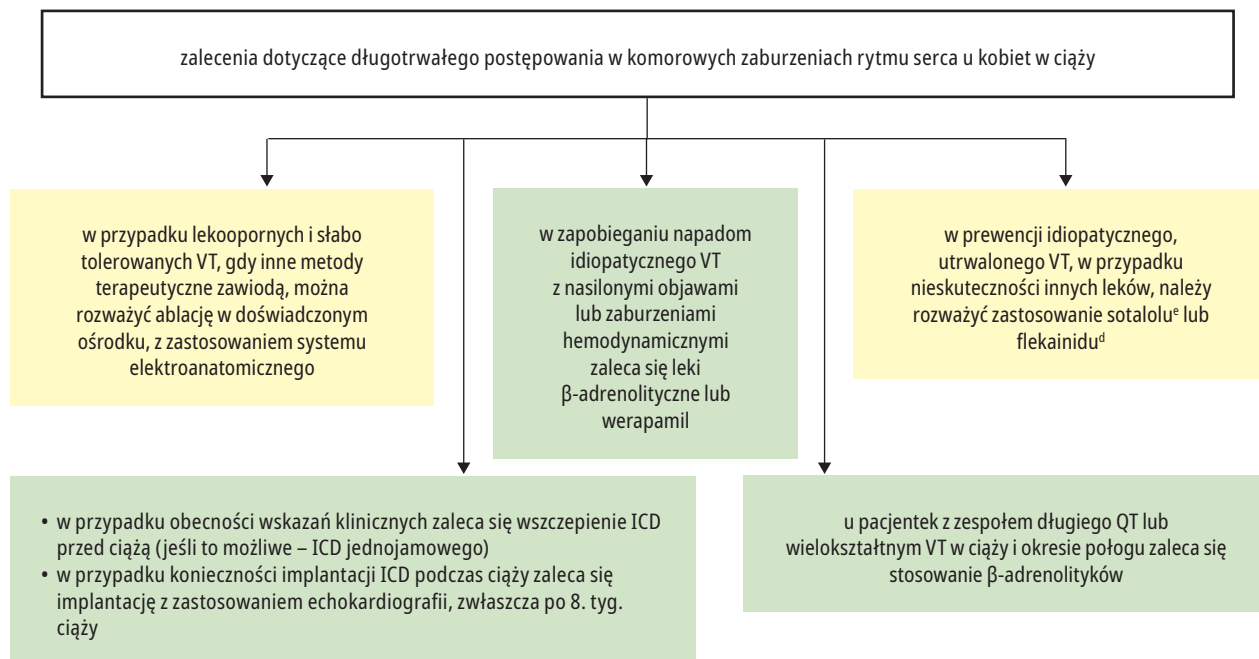
### Schemat postępowania u pacjentki w ciąży w celu zapobiegania napadom SVT i AF na podstawie wytycznych ESC 2018



C

### Schemat postępowania u pacjentki w ciąży z VT na podstawie wytycznych ESC 2018





**RYCINA 7.1.** Postępowanie w zaburzeniach rytmu serca u kobiet w ciąży

- Kardiowersja AF lub AFL generalnie powinna być poprzedzona leczeniem przeciwzakrzepowym.
- Leki blokujące węzeł AV nie powinny być stosowane u pacjentek z cechami preekscytacji lub z AF przewodzonym z preekscytacją.
- W przypadku pewnego AT flekainid i propafenon powinny być stosowane w połączeniu z lekami blokującymi węzeł AV.
- Należy wykluczyć strukturalną chorobę serca, obniżoną frakcję wyrzutową oraz blok odnogi pęczka Hisa.
- Leków z III grupy Vaughana Williama nie należy stosować u pacjentów z wydłużonym QTc.

Skróty: AF – migotanie przedsionków, AFL – trzepotanie przedsionków, AT – częstoskurcz przedsionkowy, AV – blok przedsionkowo-komorowy, EKG – elektrokardiografia, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, SVT – częstoskurcz nadkomorowy, VT – częstoskurcz komorowy, WPW – Wolffa, Parkinsona i White'a

## 7.9. Ostre zespoły wieńcowe

### 7.9.1. Etiologia i epidemiologia

Ryzyko zawału serca w ciąży jest 3–4-krotnie wyższe aniżeli w populacji niebędących w ciąży kobiet w porównywalnej grupie wiekowej.<sup>2</sup> Do czynników ryzyka należą: wiek matki, NT, cukrzyca, otyłość, palenie tytoniu, hiperlipidemia, rzucawka, poród mnogi, trombofilia, stosowanie kokainy, krwawienie lub infekcja w okresie okołoporodowym.<sup>2</sup> Najczęstszą przyczyną ostrego zespołu wieńcowego u kobiet w ciąży oraz w okresie okołoporodowym jest spontaniczna dyssekcja tętnicy wieńcowej (SCAD), rzadziej stwierdza się typowe zmiany o etiologii miażdżycowej, zakrzep tętnicy wieńcowej, prawidłowe tętnice wieńcowe lub skurcz tętnicy.<sup>195</sup> W przeszłości opisywano dość duży odsetek SCAD związanych z ciążą (P-SCAD) w obrębie wszystkich SCAD. Obecnie w publikacjach z ostatnich lat częstość P-SCAD sięga około 10% wszystkich przypadków spontanicznych dyssekcji. W dużym rejestrze kanadyjskim obejmującym 4,4 mln kobiet w ciąży występowanie P-SCAD oszacowano na 1,8 przypadku na 100 000 ciąż.<sup>196</sup>

### 7.9.1. Patogeneza

Obecnie postuluje się dwa potencjalne mechanizmy powstawania P-SCAD: niejatrogenne i nieurazowe pęknięcie błony wewnętrznej tętnicy wieńcowej lub spontaniczne uszkodzenie naczyń krwionośnych typu *vasa vasorum* tętnicy wieńcowej. W obu wariantach dochodzi do wnikania krwi w ścianę naczyń i powstania fałszywego kanału oddzielającego błonę mięśniową od błony wewnętrznej, prowadzącego do zwężenia prawdziwego światła tętnicy i zaburzeń przepływu krwi.<sup>197,198</sup> Na podstawie opisanych przypadków P-SCAD wskazano potencjalne mechanizmy mogące sprzyjać powstawaniu dyssekcji w czasie ciąży. Są to przede wszystkim zwiększony rzut serca (wtórny do wzrostu objętości krwi oraz częstości akcji serca) oraz wyższe stężenie progesteronu i estrogenu prowadzące do utraty prawidłowej struktury włókien sprężystych, zaburzonej syntezy kolagenu oraz osłabienia błony środkowej w ścianie tętnicy.<sup>199</sup> U stosunkowo dużego odsetka kobiet ze SCAD stwierdza się zmiany o typie FMD w innych łożyskach naczyniowych. Konieczne jest rozszerzenie diagnostyki w tym kierunku FMD (zob. ROZDZ. 7.1).

### 7.9.3. Charakterystyka pacjentek i obraz kliniczny

P-SCAD występuje najczęściej we wczesnym okresie poporodowym oraz rzadziej w III trymestrze ciąży.<sup>200</sup> W obrazie klinicznym SCAD dominują objawy ostrego zespołu wieńcowego – ból w klatce piersiowej, rzadziej duszność, nudności lub ból brzucha. W badaniu elektrokardiograficznym stwierdza się cechy zawału serca z uniesieniem ST (STEMI, 57–85% przypadków) lub bez uniesienia ST (NSTEMI, 15–43% przypadków).<sup>2,201,202</sup> P-SCAD może być przyczyną wstrząsu kardiogennego lub nagłego zatrzymania krążenia. W porównaniu z pacjentkami ze SCAD niezwiązanym z ciążą w koronarografii częściej stwierdza się dyssekcję pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalnych segmentów tętnic wieńcowych oraz jednoczasową dyssekcję 2 lub 3 tętnic. Jedynie u około 1/3 pacjentek stwierdza się konwencjonalne czynniki ryzyka zawału serca.<sup>201</sup>

### 7.9.4. Rozpoznanie

Rozpoznanie SCAD stawia się na podstawie obrazu klinicznego oraz wyniku koronarografii. Obecnie wyróżnia się pięć typów spontanicznej dyssekcji w angiografii naczyń wieńcowych: typ 1 – z widocznym typowym fałszywym kanałem tętnicy wieńcowej; typ 2A – z widocznym długim odcinkowym zwężeniem i prawidłowym odcinkiem tętnicy dystalnie do zwężenia; typ 2B – z widocznym długim zwężeniem sięgającym do „końca” tętnicy; typ 3 – podobny do zwężenia o etiologii miażdżycowej; typ 4 – dystalna okluzja tętnicy. W niektórych przypadkach dodatkowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie SCAD jest obrazowanie z użyciem USG wewnątrzwieńcowej lub optycznej koherentnej TK.<sup>197,198</sup>

### 7.9.5. Leczenie

Postępowanie diagnostyczne w przypadku wystąpienia bólu w klatce piersiowej u kobiety w ciąży jest podobne jak u kobiet nieciężarnych i zostało przedstawione na RYCINIE 7.2 A. Postępowanie w przypadku zawału serca u kobiet w ciąży nie odbiega od postępowania przyjętego dla innych pacjentów. Według zaleceń ESC z 2018 roku pierwotna angioplastyka wieńcowa jest zalecana w leczeniu kobiety w ciąży z zawałem serca STEMI (klasa zaleceń I C) lub NSTEMI wysokiego ryzyka (klasa zaleceń IIa C). W przypadku NSTEMI niskiego ryzyka rekomendowane jest postępowanie zachowawcze (klasa zaleceń IIa C).<sup>2</sup> Jakkolwiek, mając na uwadze dominującą niemiażdżycową etiologię ostrych zespołów wieńcowych (P-SCAD), optymalna strategia postępowania z chorymi z P-SCAD wymaga odrębnego omówienia. Obecnie uważa się, że u pacjentek w stabilnym stanie klinicznym, z drożną tętnicą wieńcową lub zamkniętą tętnicą o niewielkim obszarze unaczynienia, najwłaściwsze wydaje się

postępowanie zachowawcze. U chorych niestabilnych, z przedłużającymi się objawami niedokrwienia mięśnia sercowego, należy rozważyć leczenie inwazyjne. Metodą z wyboru jest wówczas przeszskórna angioplastyka wieńcowa z implantacją stentu; skuteczne przywrócenie prawidłowego przepływu w tętnicy wieńcowej uzyskuje się w około połowie przypadków.<sup>200,203</sup> Alternatywną opcją terapeutyczną jest pomostowanie aortalno-wieńcowe. Należy je rozważyć u chorych z dyssekcją pnia lewej tętnicy wieńcowej (o ile stan kliniczny pozwala na odstąpienie od natychmiastowej angioplastyki), rozwarstwieniem wielu tętnic, a także u tych pacjentek, u których leczenie przeszskórne było nieskuteczne bądź doszło do powikłań śródzabiegowych. W przypadku występowania wstrząsu kardiogennego oprócz leczenia rewerskularyzacyjnego należy rozważyć zastosowanie urządzeń wspomagających pracę lewej komory (LVAD), pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO) lub kontrapulsację wewnątrzaoortalną. W wyjątkowych przypadkach konieczna jest transplantacja serca.<sup>202</sup> Jeśli konieczne jest leczenie operacyjne bądź zastosowanie urządzeń wspomagających, decyzję o rozwiązaniu ciąży podejmuje zespół złożony z ginekologa-położnika, anestezjologa, perinatologa oraz kardiochirurga.

Farmakoterapia u chorych po P-SCAD obejmuje zastosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego po implantacji stentu, a u pacjentek, u których po porodzie doszło do wystąpienia dysfunkcji lewej komory, stosuje się standardowe leczenie farmakologiczne ( $\beta$ -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora mineralokortykoidowego). Karmienie piersią nie jest zalecane u kobiet przyjmujących podwójne leczenie przeciwplatekowe (klasa zaleceń III C). Sposób postępowania w leczeniu P-SCAD został przedstawiony na RYCINIE 7.2 B.

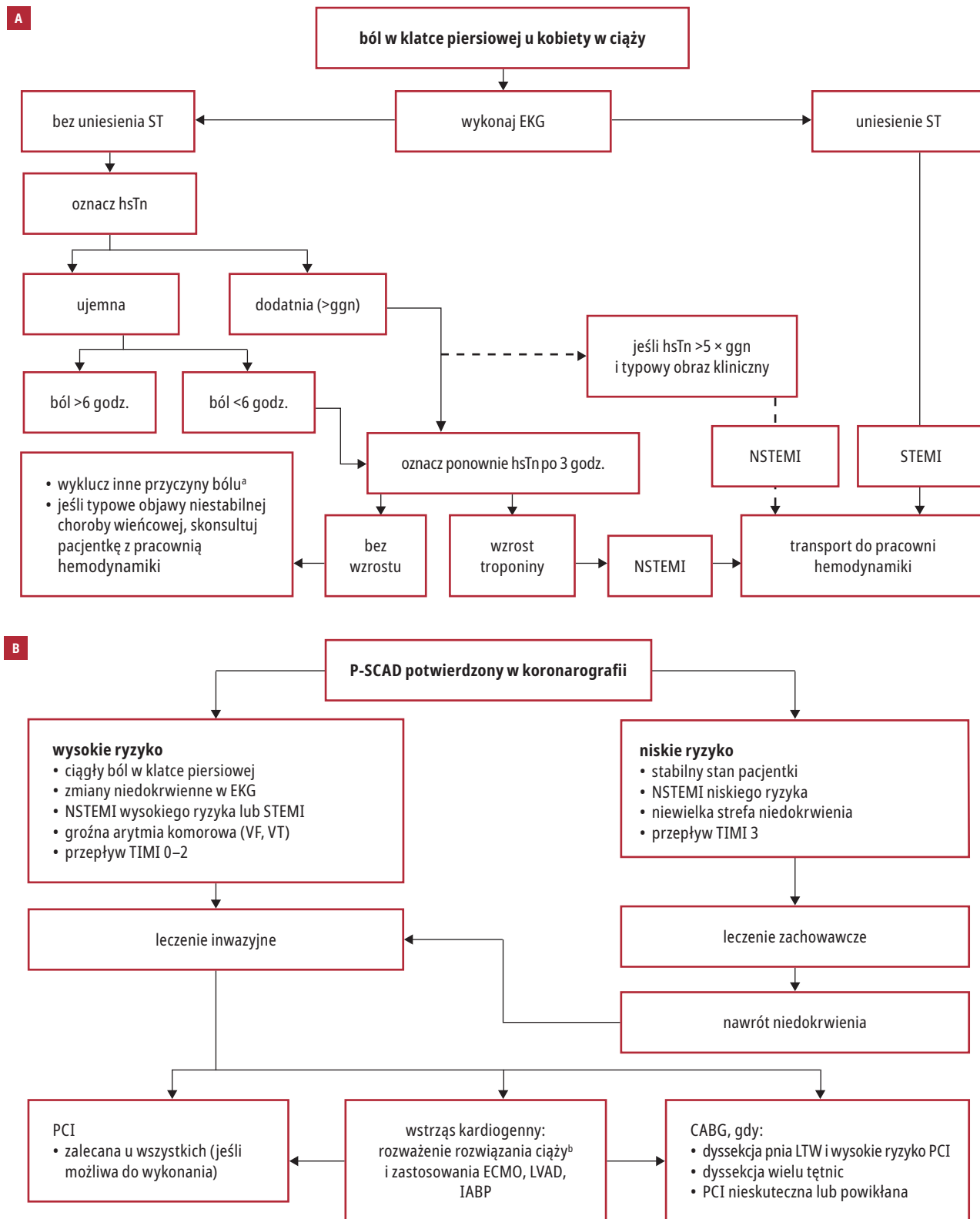
### 7.9.6. Rokowanie

W opublikowanych dotychczas badaniach śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 0–4%, średnia frakcja wyrzutowa lewej komory – około 50%. Rokowanie odległe jest dobre, aczkolwiek istnieje 10–20-procentowe ryzyko ponownego wystąpienia spontanicznej dyssekcji.<sup>200,201</sup> Z tego powodu pacjentki powinny pozostawać pod opieką kardiologa.

### 7.10. Kardiomiopatia połogowa

Kardiomiopatia połogowa (PPCM) jest rodzajem kardiomiopatii z objawami niewydolności serca wtórnymi do dysfunkcji skurczowej lewej komory występującej pod koniec ciąży lub w okresie kilku miesięcy po porodzie. Kluczowym elementem jej potwierdzenia jest brak wcześniej udokumentowanej choroby serca. Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie obniżenia frakcji wyrzutowej (EF) lewej komory poniżej 45%.





**RYCINA 7.2. A.** Schemat postępowania w przypadku bólu w klatce piersiowej u kobiety w ciąży. **B.** Schemat leczenia spontanicznej dyssekcji tętnicy wieńcowej związanej z ciążą

**a** m.in. zatorowość płucna, rozwarstwienie aorty, refluks żołądkowo-przełykowy, choroby mięśniowo-szkieletowe, zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego

**b** konieczny wielodyscyplinarny zespół składający się z kardiologa, ginekologa, neonatologa anestezjologa i kardiochirurga

Skróty: CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, ECMO – pozaustrojowe utlenowanie krwi, EKG – elektrokardiografia, ggn – górna granica normy, hsTn – troponina sercowa oznaczona testem o dużej czułości, IABP – kontrapulsacja wewnątrzaoortna, LTW – lewa tętnica wieńcowa, LVAD – urządzenie wspomagające pracę lewej komory, NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa, P-SCAD – spontaniczna dyssekcja tętnicy wieńcowej związana z ciążą, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction, VF – migotanie komór, VT – częstoskurcz komorowy

Postępowanie u kobiet w ciąży z ostrym zespołem wieńcowym – zalecenia	
Zaleca się wykonanie EKG oraz oznaczenie poziomu troponiny u ciężarnej kobiety z bólem w klatce piersiowej	Poziom C
Pierwotna angioplastyka wieńcowa jest zalecanym sposobem leczenia reperfuzyjnego u ciężarnych kobiet z zawałem serca z uniesieniem ST	Poziom C
Należy rozważyć leczenie inwazyjne u chorych z zawałem serca bez uniesienia ST wysokiego ryzyka	Poziom C
Można rozważyć leczenie inwazyjne u chorych z zawałem serca bez uniesienia ST niskiego ryzyka	Poziom C
W przypadku ostrego zespołu wieńcowego o etiologii SCAD u pacjentek w stabilnym stanie klinicznym, z drożną tętnicą wieńcową lub zamkniętą tętnicą o niewielkim obszarze unaczynienia, zaleca się leczenie zachowawcze	Poziom C
W przypadku ostrego zespołu wieńcowego o etiologii SCAD u chorych niestabilnych, z przedłużającymi się objawami niedokrwienia mięśnia sercowego, należy rozważyć leczenie inwazyjne (preferowana angioplastyka wieńcowa)	Poziom C
W przypadku ostrego zespołu wieńcowego o etiologii SCAD leczenie operacyjne (pomostowanie aortalno-wieńcowe) należy rozważyć u chorych z dyssekcją pnia lewej tętnicy wieńcowej (o ile stan kliniczny pozwala na odstąpienie od natychmiastowej angioplastyki), rozwarstwieniem wielu tętnic oraz gdy leczenie przezskórne było nieskuteczne bądź doszło do powikłań śródzabiegowych wymagających natychmiastowego leczenia operacyjnego	Poziom C
Zaleca się w trakcie angiografii i angioplastyki stosowanie osłon radiologicznych na brzuch pacjentki oraz optymalizację parametrów promieniowania (pole radiacji, liczba klatek/sekunde)	Poziom C
Zaleca się stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej w przypadku implantacji stentu	Poziom C
Karmienie piersią jest przeciwwskazane w przypadku konieczności stosowania innych leków przeciwplatekcyjnych niż ASA	Poziom C

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, EKG – elektrokardiografia, SCAD – spontaniczna dyssekcja tętnicy wieńcowej

Nie wymaga się stwierdzenia rozstrzeni lewej komory. Do czynników ryzyka występowania PPCM należą: NT, cukrzyca, palenie tytoniu oraz przyczyny związane z samym przebiegiem ciąży: wiek matki, liczba ciąż, stosowanie  $\beta$ -agonistów jako środków tokolitycznych, niedożywienie.<sup>204</sup>

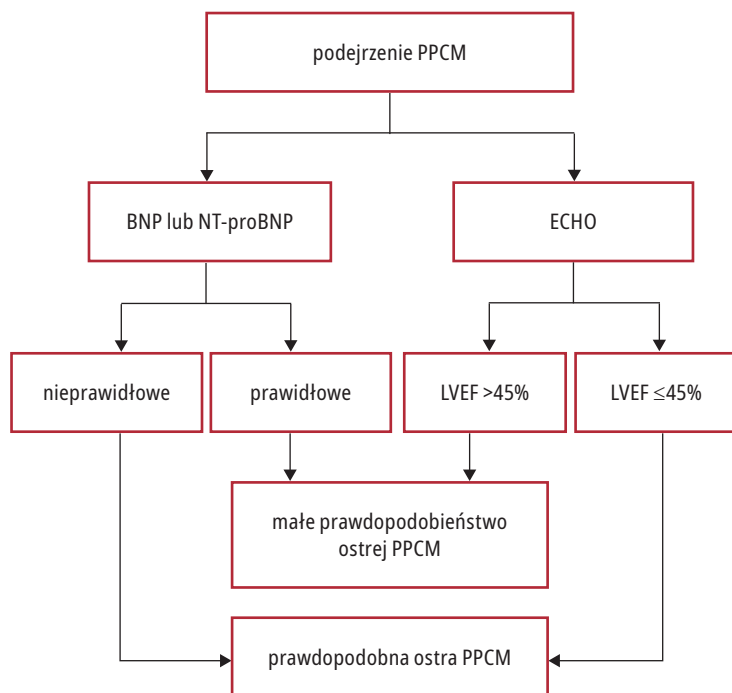
Nadal nie wyjaśniono w pełni patofizjologii PPCM. W ostatnim czasie wskazuje się na wpływ zależności między kardiotropowym czynnikiem sygnalizującym i aktywującym transkrypcję STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) a rozwojem PPCM. Kolejnym postulowanym mechanizmem prowadzącym do występowania PPCM jest aktywowanie przez stres oksydacyjny enzymu proteolitycznego – katepsyny D. Przekształca ona fizjologiczną prolaktynę działającą angiogennie w nieprawidłową prolaktynę o masie 16 kDa, hamującą proliferację i migrację komórek śródbłonna, indukującą ich apoptozę oraz prowadzącą do uszkodzenia już uformowanej struktury kapilarów.<sup>205</sup>

Rozpoznanie PPCM polega na wykluczeniu innych przyczyn objawowej niewydolności serca. 78% kobiet rozwija niewydolność serca w klasie III/IV NYHA do 4 miesięcy od daty porodu, a tylko 9% w ostatnim miesiącu ciąży. Wczesna diagnoza jest kluczowa dla dalszego rokowania. U kobiet z dusznością, u których w badaniu przedmiotowym stwierdza się zastój nad płucnymi, obrzęki obwodowe, przepełnienie żył szyjnych, zaleca się wykonanie EKG, oznaczenie stężenia mózgowego hormonu natriuretycznego (BNP) lub jego końcowego fragmentu (NT-proBNP) oraz wykonanie badania echokardiograficznego.<sup>204</sup> Należy rozważyć wykonanie MR. Nie ma obrazu charakterystycznego dla

PPCM, jednakże badanie to pozwala na wykluczenie ostrego zapalenia serca oraz jego niedokrwienne uszkodzenia.<sup>206</sup> Nie zaleca się rutynowego wykonywania biopsji (RYC. 7.3).<sup>207</sup>

Leczenie hemodynamicznie stabilnych pacjentek powinno być zgodne z zaleceniami leczenia przewlekłej i ostrej niewydolności serca opracowanych przez ESC oraz przynależną do niego grupę roboczą PPCM Sekcji Niewydolności Serca.<sup>2,206,208</sup> Wybór terapii będzie zależał od stanu pacjentki oraz momentu wystąpienia objawów: przed rozwiązaniem ciąży czy po nim. Przed porodem zaleca się:  $\beta$ -adrenolityki (preferowane  $\beta_1$ -selektywne), leki wazodylatacyjne – dihidralazynę (nieдоступną na polskim rynku), azotany i ewentualnie diuretyki. U stabilnych pacjentek preferowany jest poród drogami natury.

Po porodzie rekomenduje się stosowanie ACEI/ARB oraz  $\beta$ -adrenolityków w maksymalnie tolerowanych dawkach. Ponadto u kobiet z EF <40% zaleca się podawanie mineralokortykoidów (eplerenon). Jeżeli pomimo standardowego leczenia niewydolności serca EF pozostaje obniżona, rekomenduje się zastąpienie ACE-I/ARB preparatem walsartan/sakubitryl. W przypadku przyspieszonego rytmu serca mimo stosowania  $\beta$ -adrenolityków należy rozważyć dołączenie iwabradyny. Po zakończeniu ciąży można rozważyć leczenie przyczynowe. Zalecana jest bromokryptyna w dawce  $2 \times 2,5$  mg przez 14 dni, następnie  $1 \times 2,5$  mg przez 42 dni. Jako postępowanie uzupełniające stosuje się leczenie przeciwkrzepliwie heparyną u pacjentek z EF  $\leq 35\%$  lub leczonych bromokryptyną.<sup>2,206</sup> Pacjentkom niestabilnym hemodynamicznie (RR skurczowe <90 mm Hg, saturacja <90%, mleczany >2 mmol/l) zalecane jest podawanie



**RYCINA 7.3.** Schemat diagnostyki kardiomiopatii połogowej

Skróty: BNP – peptyd natriuretyczny typu B, ECHO – badanie echokardiograficzne, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PPCM – kardiomiopatia połogowa

Postępowanie u kobiet z kardiomiopatią połogową – zalecenia	
W celu rozpoznania PPCM zaleca się ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory w przekładowym badaniu echokardiograficznym oraz stężenia BNP/NT-proBNP	Poziom C
Należy rozważyć wykonanie MR w celu diagnostyki różnicowej PPCM z chorobą wieńcową oraz zapaleniem mięśnia sercowego	Poziom C
W celu leczenia PPCM przed porodem zaleca się stosowanie β-adrenolityków i leków wazodylatacyjnych	Poziom C
U pacjentek z PPCM po porodzie zaleca się leczenie jak w niewydolności serca	Poziom A
Jako leczenie przyczynowe PPCM można rozważyć terapię bromokryptyną	Poziom B
Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentek z EF <35% i/lub leczonych bromokryptyną	Poziom C

Skróty: BNP – peptyd natriuretyczny typu B, EF – frakcja wyrzutowa, MR – rezonans magnetyczny, NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PPCM – kardiomiopatia połogowa

lewozymendanu (0,1 µg/kg/min/24 godz.) lub założenie mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS), kontrapulsacji wewnątrzortalnej (*intra-aortic balloon pump*) lub urządzeń przeszłonowych (np. Impella) z zastosowaniem ECMO lub bez niego.<sup>206</sup> U pacjentek niestabilnych z PPCM preferowanym zakończeniem ciąży jest cięcie cesarskie.<sup>209</sup> U pacjentek z utrzymującą się EF <35% mimo leczenia należy rozważyć zastosowanie kamizelki defibrylującej, wszczepienie ICD i ewentualnie kwalifikację do przeszczepienia serca.

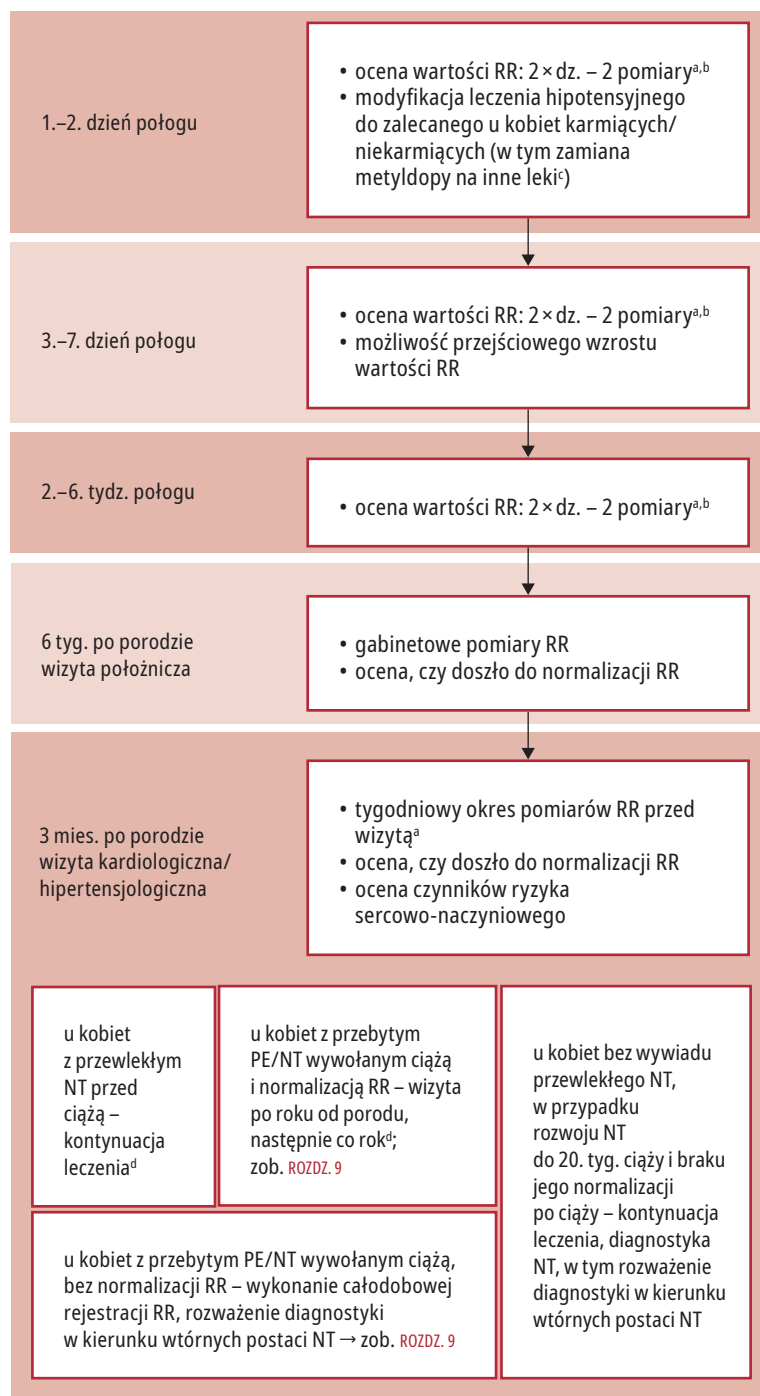
## 8. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie połogu

Wyniki RR na ogół ulegają obniżeniu natychmiast po porodzie, a następnie mogą wzrastać, osiągając najwyższe wartości 3–6 dni po porodzie zarówno u kobiet z prawidłowymi wartościami RR w okresie ciąży, jak i u kobiet z NT w okresie ciąży. Przejściowo podwyższone wartości RR mogą występować także u kobiet po niepowikłanych ciążach i są związane wtórnie z dolegliwościami bólowymi, stosowanymi lekami, nadmierną podażą płynów, przesunięciem wody i sodu do przedziału wewnątrznacyniowego lub przywróceniem napięcia naczyniowego sprzed okresu ciąży. Należy pamiętać o patofizjologii zmian wartości RR w okresie poporodowym w celu uniknięcia niepotrzebnego lub zbyt intensywnego leczenia NT – dlatego w ciągu pierwszego tygodnia po porodzie leczenie NT powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą RR.<sup>210</sup> Na **RYCINIE 8.1** przedstawiono schemat postępowania w połogu kobiet z NT w okresie ciąży.

Nie należy zniechęcać pacjentek z NT, także leczonych farmakologicznie, do karmienia piersią. Mimo że większość leków hipotensyjnych przechodzi do pokarmu matki, to ich stężenie w mleku jest zazwyczaj znacznie niższe niż w surowicy.

Metyldopa przenika do mleka w niewielkich ilościach. Czynnikiem ograniczającym jej stosowanie w okresie laktacji jest możliwość indukcji lub nasilenia depresji poporodowej, sedacja, hipotonia ortostatyczna – niektóre wytyczne zalecają po porodzie zamianę metyldopy na inne leki hipotensyjne.<sup>210</sup> β-adrenolityki są wydzielane do mleka w niewielkich ilościach, choć istnieją duże różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami z tej grupy. Metoprolol i labetalol są dopuszczone do stosowania w okresie karmienia.<sup>9,211,212</sup> Brak danych na temat nowocześniejszych β-adrenolityków (nebiwolol) i nowszych leków działających identycznie jak labetalol (karwedilol) obecnie nie pozwala na zalecanie ich stosowania u kobiety karmiącej. U pacjentek z NT, które karmią piersią, dopuszczalne jest podanie nifedypiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu,<sup>9,17</sup> która jest wydzielana do pokarmu w niewielkich ilościach. Nie obserwowano negatywnych efektów u dzieci karmionych przez matki leczone nifedypiną.<sup>19,213</sup> Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w czasie laktacji, niektóre wytyczne dopuszczają jednak jej stosowanie<sup>210</sup> i lek ten wydaje się rozsądnym wyborem w przypadku niedostępności nifedypiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu. Sprzeczne dane dotyczą bezpieczeństwa stosowania werapamiłu w trakcie karmienia piersią.

ACEI są lekami przeciwwskazanymi w czasie ciąży, ale ponieważ są wydzielane do pokarmu w znikomych ilościach, niektóre z nich są dopuszczone przez Amerykańskie Towarzystwo



**RYCINA 8.1.** Schemat postępowania u kobiet w położu z nadciśnieniem tętniczym występującym w ciąży

- a** lub częstsze pomiary w zależności od stanu klinicznego
- b** w warunkach szpitalnych pomiar RR  $4 \times dz.$
- c** nie należy nagle odstawiać metyldopy
- d** częstość wizyt w zależności od stanu klinicznego

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze

Pediatryczne (AAP)<sup>214</sup> do stosowania w czasie laktacji. Podobne rekomendacje preparaty te uzyskały u ekspertów brytyjskich<sup>215</sup> i francuskich,<sup>9</sup> z przeciwwskazaniem do ich stosowania

u matek karmiących piersią dzieci z porodów wcześniaczych oraz przy podejrzeniu niewydolności nerek u noworodków. Dostępne dane pozwalają na dopuszczenie do podawania pacjentkom w okresie laktacji enalaprylu, kaptoprylu i chinaprylu. Niektóre wytyczne dopuszczają stosowanie tylko enalaprylu. Szczególne wskazania do stosowania inhibitorów ACEI w okresie laktacji mają kobiety z niewydolnością serca i kardiomiopatią połączoną. Nie ma danych na temat innych inhibitorów ACEI, a także ARB. Diuretyki nie powinny być zalecane pacjentkom w okresie laktacji, gdyż zmniejszają produkcję pokarmu. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania leków w trakcie karmienia piersią (wraz z podaniem stężenia substancji w mleku oraz krwi dziecka, możliwych i opublikowanych działań niepożądanych) można znaleźć w aktualizowanej na bieżąco bazie danych LactMed (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>), publikowanej przez US National Library of Medicine National Institute of Health.

## 9. Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym, stanem przedrzucawkowym i innymi powikłaniami w trakcie ciąży w wywiadzie

### 9.1. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedrzucawkowy a odległe ryzyko sercowo-naczyniowe

W ostatnich latach przedmiotem rosnącego zainteresowania jest zagadnienie związku pomiędzy NT wywołanym ciążą oraz PE (określanych jako „stany nadciśnieniowe wywołane ciążą”) a rozwojem NT i występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych w dalszym życiu kobiety. Podkreśla się wspólne czynniki ryzyka stanów nadciśnieniowych związanych z ciążą i chorob układu sercowo-naczyniowego: wiek, otyłość, zaburzenia metabolizmu glukozy, choroby nerek, a także czynniki zapalne i genetyczne.<sup>216</sup> Ponadto kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE charakteryzowały się wyższym wskaźnikiem masy ciała, wyższymi wartościami RR i nieprawidłowościami w obrębie lipidogramu już przed ciążą, w której wystąpił stan nadciśnieniowy wywołany ciążą, w porównaniu z kobietami, u których taki stan nie wystąpił.<sup>217</sup>

#### 9.1.1. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedrzucawkowy a ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego

Wykazano wyższe ryzyko rozwoju NT u kobiet ze stanami nadciśnieniowymi związanymi z ciążą w wywiadzie w porównaniu z kobietami, u których nie wystąpiły NT wywołane ciążą lub PE. W analizie badania Nurses Health Study II wykazano, że kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie charakteryzują się wyższym ryzykiem rozwoju NT w 25–32-letniej obserwacji. Najwyższy wzrost ryzyka obserwowano w ciągu pierwszych 5 lat od zakończenia ciąży.<sup>218</sup>



Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie połogu – zalecenia	
U kobiet w okresie połogu należy rozważyć zamiannę metyldopy na inne leki hipotensyjne	Poziom C
U kobiet karmiących należy rozważyć stosowanie labetalolu lub metoprololu	Poziom C
U kobiet karmiących należy rozważyć stosowanie nifedypiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu; w przypadku jej niedostępności można rozważyć terapię amlodypiną	Poziom C
U kobiet karmiących, które w przeszłości przyjmowały ACEI i inne leki, które nie mogą być stosowane w ciąży lub są nieskuteczne, lub u kobiet wymagających zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć stosowanie ACEI (preferowany enalapryl, następnie kaptopryl lub chinapryl)	Poziom C
U kobiet karmiących nie zaleca się stosowania innych ACEI, antagonistów receptora angiotensyny i diuretyków	Poziom C
Nie zaleca się odradzania karmienia piersią pacjentkom z NT, także leczonym farmakologicznie	Poziom C
Zaleca się ocenę wartości RR oraz ustalenie wskazań do modyfikacji leczenia hipotensyjnego podczas: obserwacji 1–7 dni po porodzie, wizyty położniczej 6 tyg. od porodu i wizyty kardiologiczno-hipertensjologicznej 3 mies. od porodu	Poziom C

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, NT – nadciśnienie tętnicze, RR – ciśnienie tętnicze

Należy podkreślić, że związek pomiędzy przebyciem PE i nadciśnieniem wywołanym ciążą a rozwojem NT może być obserwowany już w pierwszych miesiącach od zakończenia ciąży – u niektórych kobiet nie dochodzi do normalizacji RR. W badaniu, którym objęto kobiety po przebyciu PE, w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego wykonanej 6–12 tygodni od zakończenia ciąży stwierdzono utrzymywanie się NT u 24% kobiet, NT białego fartucha – u 18% kobiet i NT ukrytego – u 9,5% kobiet.<sup>219</sup> Wykazano również, że do czynników związanych z utrzymywaniem się podwyższonych wartości RR u kobiet po przebyciu nadciśnieniowym wywołanym ciążą należały: starszy wiek, wcześniejsze wystąpienie NT wywołanego ciążą w okresie ciąży i dłuższe trwanie NT w okresie ciąży.<sup>220</sup>

#### 9.1.2. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedzrzucawkowy a nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

Wykazano, że stany nadciśnieniowe związane z ciążą w wywiadzie łączą się z istotnie większym nasileniem modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) dowiedziano, że kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE w pierwszej ciąży w porównaniu z kobietami bez NT w pierwszej ciąży charakteryzowały się wyższymi: wskaźnikiem masy ciała, obwodem talii, wartościami RR, częstotliwością rytmu serca oraz stężeniem glukozy i triglicerydów jeszcze przed ciążą. W okresie po zakończeniu ciąży natężenie tych czynników ryzyka rosło równoległe przy utrzymującym się „opóźnieniu” wzrostu nasilenia u kobiet bez NT, wynoszącym około 10 lat.<sup>221</sup>

Z kolei w holenderskim badaniu Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) wykazano, że kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE charakteryzują się częstszym występowaniem NT (różnica istotna statystycznie od wieku 35–40 lat), cukrzycy (różnica istotna statystycznie od wieku 50 lat) i zaburzeń lipidowych (różnica istotna statystycznie od wieku 40 lat) w porównaniu z kobietami bez NT w okresie ciąży.<sup>222</sup> Wskazuje to na konieczność oceny wartości RR, zaburzeń lipidowych i węglowodanowych u kobiet ze stanami nadciśnieniowymi wywołanymi ciążą w wywiadzie już w wieku średnim.

#### 9.1.3. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedzrzucawkowy a ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Wykazano również, że kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie – w porównaniu z kobietami bez stanów nadciśnieniowych wywołanych ciążą w wywiadzie – charakteryzują się wyższym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki pomiaru wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych za pomocą wielorzędowej TK wskazują, że w porównaniu z populacją ogólną kobiety z wywiadem PE charakteryzują się wyższą o 17% częstością wskaźnika zwapnień (*calcium score*)  $\geq 95$ . centyla dla populacji ogólnej w wieku 45–55 lat. Błazki miażdżycowe stwierdzono u 47% kobiet, a istotne zwężenie – u 4% kobiet. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na przyspieszenie progresji miażdżycy tętnic wieńcowych u kobiet z PE w wywiadzie.<sup>223</sup> Wśród kobiet z udarem mózgu kobiety z PE, zespołem HELLP i oddzieleniem łożyska w wywiadzie charakteryzowały się istotnie niższym, w porównaniu z kobietami z udarem mózgu bez tych stanów, wiekiem w momencie wystąpienia udaru – 54 vs 64 lata.<sup>224</sup>

Ponadto w dużej analizie norweskiej wykazano, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest wyższe u kobiet, u których w pierwszej ciąży wystąpił stan przedzrzucawkowy.<sup>225</sup> W obserwacji z Północnej Kalifornii (mediana obserwacji: 37 lat) również wykazano, że kobiety z PE w wywiadzie są zagrożone wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z kobietami, u których PE nie wystąpił. Ryzyko to było szczególnie wysokie u kobiet, u których PE wystąpił przed 34. tygodniem ciąży.<sup>226</sup> Związek pomiędzy stanem przedzrzucawkowym a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych potwierdzono również w 2 dużych metaanalizach. Ryzyko związane z PE pozostawało nadal istotne po skorygowaniu analizy pod względem klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.<sup>227,228</sup>

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą – zalecenia	
Zaleca się ocenę nasilenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ocenę i intensyfikację oddziaływania na nie (niefarmakologicznego i farmakologicznego) u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie po 3 mies., roku, a następnie co rok od zakończenia ciąży	Poziom B
Należy rozważyć diagnostykę w kierunku wtórnych postaci NT u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie, u których nie doszło do normalizacji RR	Poziom C
U kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie zaleca się ocenę RR w pomiarach klinicznych, a także w pomiarach pozagabinetowych	Poziom C

Skróty: NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze

#### 9.1.4. Inne powikłania ciąży a ryzyko sercowo-naczyniowe

Wyniki badań wskazują, że również kobiety z wywiadem przebytych powikłań ciąży – porodem przedwczesnym, małą masą urodzeniową dziecka, martwym urodzeniem – mogą charakteryzować się wyższym ryzykiem rozwoju NT i chorób układu sercowo-naczyniowego. Pytania dotyczące tych powikłań powinny stanowić element wywiadu dotyczącego czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet.<sup>229</sup>

#### 9.1.5. Postępowanie odległe u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą lub stanem przedrzucawkowym

Przedstawione powyżej badania wskazują na istotny związek między NT wywołanym ciążą i PE a ryzykiem sercowo-naczyniowym.<sup>230</sup> Kobiety z NT wywołanym ciążą lub stanem przedrzucawkowym w wywiadzie powinno się zalecać regularną kontrolę czynników ryzyka, w tym regularne pomiary RR. Konieczne jest też położenie szczególnego nacisku na modyfikację stylu życia.<sup>231</sup> Należy podkreślić, że przedstawione dane wskazują, iż badania przesiewowe u kobiet z przebyłym NT wywołanym ciążą lub PE powinny być wykonywane w stosunkowo nieodległym od zakończenia ciąży okresie z uwagi na wzrost częstości rozwoju NT, cukrzycy i zaburzeń lipidowych oraz istotne zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych już w wieku średnim (40–60 lat). Zasady postępowania u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie przedstawiono w **TABELI 9.1.**

### 10. Konsekwencje dla dzieci wynikające z ciąży przebiegających z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą i/lub ze stanem przedrzucawkowym

NT wywołane ciążą i/lub PE są jednymi z głównych czynników ryzyka wcześniactwa i zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego. Zarówno wcześniactwo, jak i dystrofia wewnątrzmaciczna związane z małą urodzeniową masą ciała są istotnymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w wieku dorosłym, zespołu

metabolicznego i cukrzycy typu 2. Niezależnie od tego wcześniactwo jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju PChN, co w mechanizmie zmniejszonej masy nefronów dodatkowo predysponuje do rozwoju NT, które z kolei jest głównym czynnikiem ryzyka postępu PChN do stadium schyłkowego. Dane szacunkowe wskazują, że w 3. roku życia NT rozpoznawano u 7,3% dzieci urodzonych przedwcześnie, przy spodziewanej częstości występowania NT w tym wieku równej 1–2%. W całej grupie dzieci urodzonych przedwcześnie i badanych w wieku 6–12 lat NT stwierdzano u 6–25%, a w grupie nastolatków pomiędzy 13. a 18. rokiem życia – u 16% (dla porównania częstość NT w 18. rż. w populacji ogólnej szacuje się na ok. 10%). Ryzyko rozwoju NT wzrasta z wiekiem i jest szczególnie duże u dzieci urodzonych przed 33. tygodniem ciąży. Z badań populacyjnych wynika, że większe ryzyko NT dotyczy zarówno dzieci z małą urodzeniową masą ciała odpowiednią do wieku ciążowego (AGA), jak i dzieci z dystrofią wewnątrzmaciczną (SGA); większe ryzyko rozwoju NT dotyczy chłopców.<sup>232-234</sup> Godny uwagi jest przegląd systematyczny i metaanaliza badań mających na celu ocenę związku pomiędzy przedwczesnym porodem (<37. tyg.) i bardzo małą masą urodzeniową (<1500 g) a wysokością skurczowego RR w późniejszym życiu. Pomiar RR przeprowadzono u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. Grupę kontrolną stanowiły osoby urodzone we właściwym czasie. Metaanaliza obejmowała 10 badań (1342 osoby przedwcześnie urodzone lub z bardzo małą masą urodzeniową oraz 1758 osób urodzonych o czasie). Wiek, w którym dokonywano pomiaru RR, wynosił średnio 17,8 roku (6,3–22,4 roku). Dzieci przedwcześnie urodzone lub z bardzo małą masą urodzeniową wykazywały wyższe skurczowe RR niż te urodzone o czasie o około 2,5 mm Hg. W 5 wyodrębnionych badaniach różnica RR była wyższa i wynosiła 3,8 mm Hg. Autorzy stwierdzają, że dzieci urodzone przedwcześnie bądź z bardzo małą masą urodzeniową mają umiarkowanie wyższe RR w późniejszym życiu i być może mają większe ryzyko rozwoju NT. W dobie dużego postępu w dziedzinie neonatologii słuszną jest opinia autorów, że osoby przedwcześnie urodzone lub urodzone z bardzo małą masą urodzeniową powinny być objęte działaniem zmierzającym do zapobiegania rozwojowi NT.<sup>235</sup>

Ryzyko rozwoju PChN koreluje ujemnie z wiekiem ciążowym i masą urodzeniową dziecka. W wieku 7–8 lat u dzieci urodzonych przedwcześnie częstość hiperfiltracji kłębuszkowej ocenianej jako mikroalbuminuria stwierdzano w 8–12% przypadków w porównaniu z 0–2,1% w dobranej wiekowo populacji ogólnej. Szacuje się, że ryzyko rozwoju PChN u dzieci urodzonych <32. tygodnia ciąży i bez dodatkowych powikłań jest 1,7 razy większe niż w populacji ogólnej. Ze względu na mniejsze możliwości

**TABELA 9.1.** Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą/stanem przedrzucawkowym w wywiadzie

Czas	Specjalność	Pomiary RR	Działania	Badania
6 tyg. po porodzie	położnik	kliniczne pomiary RR pomiary domowe (RYC. 8.1)	przekazanie informacji o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym skierowanie do kardiologa/hipertensjologa	w zależności od stanu klinicznego
3 mies. po porodzie	kardiolog/ hipertensjolog	kliniczne pomiary RR pomiary domowe (RYC. 8.1) rozważenie ABPM	ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego wskazanie konieczności i możliwości modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (niefarmakologicznych i farmakologicznych)	pomiar obwodu talii i BMI stężenie glukozy na czczo lipidogram stężenie kreatyniny ocena jakościowa białkomoczu (ilościowa u kobiet po przebytym PE) u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE, u których nie doszło do normalizacji RR – rozważenie badań w kierunku wtórnych postaci NT
rok po porodzie	kardiolog/ hipertensjolog	kliniczne pomiary RR pomiary domowe (7-dniowy okres pomiarów) rozważenie ABPM	ocena i intensyfikacja działań niefarmakologicznych i farmakologicznych mających na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego	pomiar obwodu talii i BMI test obciążenia glukozą lipidogram stężenie kreatyniny, kwasu moczowego
co roku	kardiolog/ hipertensjolog	kliniczne pomiary RR pomiary domowe (7-dniowy okres pomiarów – schemat 2×2) rozważenie ABPM	ocena i intensyfikacja działań niefarmakologicznych i farmakologicznych mających na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego	pomiar obwodu talii i BMI ocena metabolizmu glukozy i lipidogramu w zależności od poprzednich wyników (nie rzadziej niż co 2 lata) stężenie kreatyniny

Skróty: ABPM – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego, BMI – wskaźnik masy ciała, NT – nadciśnienie tętnicze, PE – stan przedrzucawkowy, RR – ciśnienie tętnicze

kompensacyjne związane z mniejszą masą nefronów (zespół zmniejszonej masy nefronów – zob. ROZDZ. 10.1.1) ryzyko rozwoju PChN wzrasta istotnie u urodzonych przedwcześnie noworodków, które przeżyły ostre uszkodzenie nerek (AKI). W tej grupie dzieci PChN stwierdzano u 10% w okresie 1–3 lat po epizodzie noworodkowego AKI.<sup>236</sup>

#### 10.1. Patogeneza nadciśnienia tętniczego związanego z wcześniactwem i małą urodzeniową masą ciała

W patogenezie NT u osób urodzonych przedwcześnie zarówno jako AGA, jak i SGA – znaczenie ma wiele związanych ze sobą czynników. Podstawowe mechanizmy prowadzące do podwyższenia RR łączą się z 4 głównymi zespołami zaburzeń. Należą do nich<sup>236</sup>:

- zahamowanie nefrogenyzy i zespół zmniejszonej liczby nefronów
- mikrouszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego i zwiększona aktywność układu współczulnego
- konsekwencje programowania metabolicznego w okresie perinatalnym obejmujące późne efekty metaboliczne dystrofii wewnątrzmacicznej, leczenia farmakologicznego i żywieniowego po porodzie oraz związanych z tymi zjawiskami

zaburzeń składu ciała z rozwojem zespołu metabolicznego

- zjawisko wczesnego starzenia tętnic (EVA) powodujące zwiększenie sztywności tętnic, mniejsze wytwarzanie przez śródbłonek czynników rozkurczających tętnice i zmniejszenie łożyska mikrokrażenia.

##### 10.1.1. Zespół zmniejszonej liczby nefronów

Główne przyczyny tego zjawiska to zaburzenie nefrogenyzy, która fizjologicznie trwa do końca 36. tygodnia wieku ciążowego. Poród przedwczesny wiąże się ze zmniejszeniem liczby ostatecznie uformowanych nefronów (zespół zmniejszonej masy nefronów), co jest czynnikiem upośledzającym zdolności kompensacyjne w przypadku narażenia na dodatkowe urazy (toksyczne, lekowe, infekcyjne, metaboliczne) prowadzące do AKI. Niezależnie, ze względu na dodatkowe obciążenia związane z wcześniactwem, dzieci urodzone przedwcześnie należą do grupy ryzyka noworodkowego AKI. Dodatkowo dzieci urodzone jako AGA i SGA demonstrować różnie nasilony zespół zaburzeń metabolicznych spowodowanych programowaniem metabolicznym w warunkach stresu płodowego. Czynniki te w dalszych latach życia dziecka

dodatkowo wpływają na czynność nerek i ujawniają się klinicznie na ogół w okresie przedpokwitaniowym. Pierwszym zaburzeniem patofizjologicznym związanym ze zmniejszoną liczbą nefronów jest hiperfiltracja kłębuszkowa, będąca głównym elementem prowadzącym do postępującej PChN i NT. Zmniejszona liczba nefronów (oceniana klinicznie jako objętość nerek lub długość nerki w badaniu USG), poza hiperfiltracją, u dzieci urodzonych przedwcześnie jest związana z sodowrażliwością. Zjawisko to, nasilone szczególnie u dzieci z grupy SGA, jest obserwowane już w 10. roku życia.

#### **10.1.2. Aktywacja układu współczulnego u dzieci urodzonych przedwcześnie i z małą urodzeniową masą ciała**

U dzieci urodzonych przedwcześnie obserwuje się zwiększenie średnich wartości RR i zmniejszenie amplitudy zarówno RR, jak i częstości uderzeń serca w trakcie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego.<sup>232</sup>

#### **10.1.3. Programowanie metaboliczne**

Dzieci urodzone przedwcześnie, a szczególnie jako SGA, są narażone na zwiększone stężenia kortyzolu, co jest jednym z głównych elementów powodujących przeprogramowanie przemian metabolicznych na gromadzenie energii w tłuszczu trzewnym. Zgodnie z teorią programowania metabolicznego, w warunkach dużej dostępności wysokokalorycznego żywienia dzieci z mniejszą urodzeniową masą ciała i szczególnie dzieci urodzone jako SGA preferencyjnie utylizują nadmiar energii z żywienia w tkance tłuszczowej trzewnej. Towarzyszy temu względne zmniejszenie masy mięśniowej. Powoduje to wyjątkową predyspozycję do zaburzeń metabolicznych w postaci insulinooporności, hipertriglicydemii, tendencji do hiperurykemii oraz podwyższenia RR. W tym kontekście istotne znaczenie ma szybkie wyrównywanie masy ciała uzyskiwane hiperkalorycznym odżywianiem po urodzeniu dziecka z porodu wcześniaczego i/lub z SGA.

#### **10.1.4. Wczesne starzenie układu tętniczego**

U dzieci urodzonych przedwcześnie – zarówno jako AGA, jak i SGA – stwierdzano w 6. roku życia mniejszą średnicę tętnic siatkówki, a zmiany były szczególnie nasilone u dzieci SGA, które demonstrowały najszybsze przyrosty masy ciała w pierwszych 24 miesiącach życia. Wykazano też przyspieszone starzenie komórek progenitorowych śródbłonna w krwi pępowinowej dzieci urodzonych przedwcześnie. Zwiększoną sztywność tętnic i wyższe RR obserwowano u osób urodzonych przedwcześnie jako AGA lub SGA, ale zaburzenia te były w istotnym stopniu zależne od dodatkowych czynników, takich jak otyłość i zaburzenia metaboliczne.

## **10.2. Zalecenia wczesnej diagnostyki nadciśnienia tętniczego u dzieci urodzonych przedwcześnie i/lub z małą masą urodzeniową ciała**

Zalecenia postępowania powypisowego u dzieci urodzonych przedwcześnie – zarówno jako AGA, jak i SGA – i ukierunkowane na wczesną diagnostykę NT mają charakter wytycznych eksperckich i reprezentują klasę I, poziom C. W Polsce w 2018 roku temat ten został przedstawiony w *Zaleceniach Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego* oraz jako rozdział w *Standardach opieki ambulatoryjnej nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie*, rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne i Polskie Towarzystwo Pediatryczne.<sup>237</sup>

### **10.2.1. Badania przesiewowe w kierunku nadciśnienia tętniczego w opiece powypisowej u dzieci urodzonych przedwcześnie (<33. tyg. wieku ciążowego)**

Dzieci, u których rozpoznano NT przed wypisem z oddziału noworodkowego, powinny zostać skonsultowane i objęte specjalistyczną opieką w ośrodku hipertensjologii dziecięcej. Dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne należy opierać na aktualnych zaleceniach pediatrycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (2018) i European Society of Hypertension (2016).<sup>238,239</sup>

Dzieci z towarzyszącą patologią nerek i dróg moczowych powinny zostać objęte opieką specjalistyczną w ośrodku pediatrycznym zapewniającym konsultacje nefrologiczną, hipertensjologiczną i urologiczną. Pozwoli to na wczesne zaplanowanie zarówno leczenia wad układu moczowego, jak i leczenia renoprotekcyjnego.

U dzieci, u których przed wypisem z oddziału noworodkowego nie stwierdzono podwyższonych wartości RR, powinno się je mierzyć na każdej wizycie lekarskiej. U dzieci do 3. roku życia jako podstawową metodę pomiaru zaleca się pomiar automatyczny na prawym ramieniu. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości RR należy je potwierdzić w pomiarze osłuchowym.<sup>239-241</sup> Stwierdzenie NT jest wskazaniem do skierowania dziecka do pediatrycznego ośrodka hipertensjologicznego. Ze względu na złożoną patogenezę NT u dzieci urodzonych przedwcześnie i towarzyszące zaburzenia neuroimmunologiczne (zob. ROZDZ. 10.1) zaleca się kierowanie tych pacjentów do pediatrycznych ośrodków klinicznych z oddziałami/klinikami hipertensjologii.

### **10.2.2. Definicja nadciśnienia tętniczego u noworodka i niemowlęcia**

Ponieważ w pierwszych tygodniach życia następują istotne zmiany w wysokości RR, zależne również od wieku ciążowego, w rozpoznawaniu NT u noworodków należy stosować normy RR opracowane dla noworodków urodzonych od 26. do 44. tygodnia ciąży (TAB. 10.1). U starszych niemowląt i dzieci do 3. roku życia



**TABELA 10.1.** Wartości ciśnienia tętniczego w 2. tygodniu życia u noworodków urodzonych pomiędzy 26. a 44. tygodniem ciąży

Wiek postkonceptyjny	95 cc (mm Hg)	99 cc (mm Hg)
<b>44. tydz. ciąży</b>		
SBP	105	110
DBP	68	73
MAP	80	85
<b>42. tydz. ciąży</b>		
SBP	98	102
DBP	65	70
MAP	76	81
<b>40. tydz. ciąży</b>		
SBP	95	100
DBP	65	70
MAP	75	80
<b>38. tydz. ciąży</b>		
SBP	92	97
DBP	65	70
MAP	74	79
<b>36. tydz. ciąży</b>		
SBP	87	92
DBP	65	70
MAP	72	71
<b>34. tydz. ciąży</b>		
SBP	85	90
DBP	55	60
MAP	65	70
<b>32. tydz. ciąży</b>		
SBP	83	88
DBP	55	60
MAP	62	69
<b>30. tydz. ciąży</b>		
SBP	80	85
DBP	55	60
MAP	65	68
<b>28. tydz. ciąży</b>		
SBP	75	80
DBP	50	54
MAP	58	63
<b>26. tydz. ciąży</b>		
SBP	72	77
DBP	50	56
MAP	57	63

Skróty: DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

należy korzystać z ogólnie dostępnych norm z 4. raportu Task Force. U dzieci od 36. miesiąca życia należy stosować normy w zależności od techniki pomiaru – ponieważ najczęściej stosowany i zalecany w badaniach przesiewowych jest pomiar automatyczny, należy stosować tak zwane normy z badań OLA i OLAF.<sup>239,242</sup>

Podwyższone RR w pomiarze automatycznym oscylometrycznym powinno zostać potwierdzone pomiarem osłuchowym. Podobnie jak u dzieci starszych rozpoznanie NT polega na 3-krotnym stwierdzeniu wartości RR przekraczających 95. centyl dla wieku.

Klasyfikacja RR u dzieci urodzonych przedwcześnie jest taka sama jak dla populacji ogólnej i powinna być zgodna z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

### 10.2.3. Pomiar ciśnienia tętniczego u noworodka i niemowlęcia

W opiece powypisowej zaleca się stosowanie pomiaru automatycznego, oscylometrycznego na prawej kończynie górnej. Długość mankietu z balonem powinna obejmować 80–100% obwodu ramienia, a stosunek szerokości mankietu do obwodu ramienia powinien wynosić 0,45–0,55.

Aparat do automatycznego pomiaru oscylometrycznego powinien umożliwić uzyskanie pierwszych wartości RR w mankiecie w zakresie 120 mm Hg.

Ze względów technicznych uzyskanie wiarygodnych wartości RR w pomiarze osłuchowym jest możliwe, jeśli wielkość ramienia dziecka pozwala na zastosowanie odpowiedniego mankietu, a dziecko w trakcie pomiaru jest spokojne. Dlatego pomiar RR należy wykonywać u dziecka spokojnego (najlepiej we śnie), 15–30 minut po karmieniu, unikając pomiarów w trakcie zabiegów pielęgnacyjnych/leczniczych lub niedługo po nich, po uprzednim założeniu mankietu i odczekaniu 5–10 minut. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości w pierwszym pomiarze konieczne są kolejne pomiary w celu potwierdzenia nieprawidłowego wyniku. Zaleca się wykonanie kilku pomiarów w odstępach kilkudziesięciosiekundowych.

### PIŚMIENNICTWO

- 1 Brown MA, Magee LA, Kenny LC i wsp. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291-310.
- 2 Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J i wsp. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3165-3241.
- 3 Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5: 1-86.
- 4 Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021-3104.
- 5 Zhou M, Daubresse M, Stafford RS i wsp. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997-2012. *PLoS One.* 2015; 10: e0119292.

- 6 American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 1122-1131.
- 7 Lowe SA, Bowyer L, Lust K i wsp. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55: 11-16.
- 8 Magee LA, Pels A, Helewa M i wsp. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2014; 4: 105-145.
- 9 Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM i wsp. Hypertension and pregnancy: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2016; 31: 83-103.
- 10 Say L, Chou D, Gemmill A i wsp. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014; 2: e323-e333.
- 11 Gillon TER, Pels A, von Dadelszen P i wsp. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2014; 9: e113715.
- 12 Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C i wsp. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348: g2301.
- 13 Chahine KM, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy: new concepts for classification and management. *Am J Perinatol.* 2019; 36: 161-168.
- 14 ACOG Practice Bulletin No. 203 Summary: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: 215-219.
- 15 Siu SC, Sermer M, Colman JM i wsp. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001; 104: 515-521.
- 16 Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014; 41: 16-21.
- 17 Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens.* 2001; 14: 1263-1269.
- 18 Malha L, August P. Secondary hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17: 53.
- 19 Bello NA, Miller E, Cleary K i wsp. Out of office blood pressure measurement in pregnancy and the postpartum period. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 101.
- 20 Brown MA, Roberts L, Davis G i wsp. Can we use the Omron T9P automated blood pressure monitor in pregnancy? *Hypertens Pregnancy.* 2011; 30: 188-193.
- 21 Prejbisz A, Kabat M, Januszewicz A. Pomiar ciśnienia tętniczego poza gabine-tem lekarskim. Metody, interpretacja i zastosowanie w praktyce. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2017.
- 22 Feldman D. Blood pressure monitoring during pregnancy. *Blood Pressure Monitoring.* 2001; 6: 1-7.
- 23 Phelan LK, Brown MA, Davis GK i wsp. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2004; 23: 135-142.
- 24 Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A i wsp. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52: 179-182.
- 25 Waugh J, Hooper R, Lamb E i wsp. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess.* 2017; 21: 1-90.
- 26 Redman CWG. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart.* 2011; 97: 1967-1969.
- 27 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V i wsp. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28: 1-39.e14.
- 28 Cornette J, Ruys TPE, Roos-Hesselink JW i wsp. Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 825-831.
- 29 Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017; 130: e210-e216.
- 30 Abramowicz J. Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2013; 37: 295-300.
- 31 American Institute of Ultrasound in Medicine. Statement on the Safe Use of Doppler Ultrasound During 11–14 week scans (or earlier in pregnancy). AIUM 2011, revised 2016 [cyt. 2018 31.07.2018]. [www.aium.org/officialStatements](http://www.aium.org/officialStatements).17.
- 32 Kanal E, Barkovich AJ, Bell C i wsp. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging.* 2013; 37: 501-530.
- 33 Tirada N, Dreizin D, Khati NJ i wsp. Imaging pregnant and lactating patients. *Radiographics.* 2015; 35: 1751-1765.
- 34 Albert TSE, Akahane M, Parienty I i wsp. An international multicenter comparison of time-SLIP unenhanced MR angiography and contrast-enhanced CT angiography for assessing renal artery stenosis: the renal artery contrast-free trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 204: 182-188.
- 35 Bekiesińska-Figatowska M, Romaniuk-Doroszewska A, Brągoszewska H i wsp. Diagnostic imaging of pregnant women. The role of magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol.* 2017; 82: 220-226.
- 36 Sjösten N, Nabi H, Westerlund H i wsp. Effect of depression onset on adherence to medication among hypertensive patients: a longitudinal modelling study. *J Hypertens.* 2013; 31: 1477-1484.
- 37 Abushouk AI, Saneih Taheri M, Pooransari P i wsp. Pregnancy screening before diagnostic radiography in emergency department; an educational review. *Emerg.* 2017; 5: e60.
- 38 RSNA Statement on Safety of the Developing Fetus in Medical Imaging During Pregnancy. Reviewed: 04.03.2018 [cited: 05.08.2018]; Available from: [www.rsna.org/uploadedFiles/RSNA/Content/Role\\_based\\_pages/Media/RSNA-Imaging-During-Pregnancy-Statement](http://www.rsna.org/uploadedFiles/RSNA/Content/Role_based_pages/Media/RSNA-Imaging-During-Pregnancy-Statement).
- 39 Bocking AD. Assessment of fetal heart rate and fetal movements in detecting oxygen deprivation in-utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 110 (supl. 1): S108-S112.
- 40 Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 182-192.
- 41 Bartsch E, Medcalf KE, Park AL i wsp. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016; 353: i1753.
- 42 Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 53-65.
- 43 Manning FA, Snijders R, Harman CR i wsp. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 755-763.
- 44 Turan S, Turan OM, Berg C i wsp. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 750-756.
- 45 Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol.* 1990; 16: 449-458.
- 46 Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH i wsp. Monitoring of fetuses with intra-uterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 564-570.
- 47 Weiner CP. The relationship between the umbilical artery systolic/ diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 1198-1202.
- 48 Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ i wsp. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 626-631.
- 49 Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N. Maternal obesity and infant outcomes. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 715-722.
- 50 Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B i wsp. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84: 419-424.
- 51 Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA i wsp. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 572-578.
- 52 Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J i wsp. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998; 339: 667-671.
- 53 Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. Obstetrical and perinatal outcomes among women with gestational hypertension, mild preeclampsia, and mild chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205: 260.e1-260.e9.
- 54 Hanson M, Bardsley A, De-Regil L i wsp. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconceptual, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131: S213.
- 55 Sochaczewska D, Czeszyńska Maria B, Konefał H i wsp. Assessment of relationship between cord blood cotinine levels and some factors of perinatal hypoxia. *Ginekolog Pol.* 2009; 80: 920-926.
- 56 Polańska K, Hanke W. Influence of smoking during pregnancy on children's health – overview of epidemiologic studies. *Przegl Epidemiol.* 2005; 59: 117-123.
- 57 Kociszewska-Najman B, Pietrzek B, Mazanowska N i wsp. Fetal alcohol spectrum disorder. Breastfeeding and alcohol. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2017; 2: 93-109.
- 58 Antoniou T, Camacho X, Yao Z i wsp. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013; 185: 1035-1041.
- 59 Niemiec T, Dębski R, Kotarski J i wsp. The statement of Polish Gynaecological Society experts concerning drinking water consumption in women in reproductive age, pregnancy and breast feeding. *Ginekolog Pol.* 2009; 80: 538-547.
- 60 EFSA NDA Panel. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal.* 2015; 13: 4102.
- 61 Kozietko B, Cremer M, Flothkötter M i wsp. Diet and lifestyle before and during pregnancy. Practical recommendations of the Germany-wide healthy start: young family network. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78: 1262-1282.
- 62 Aune D, Schlesinger S, Henriksen T i wsp. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BJOG.* 2017; 124: 1816-1826.
- 63 Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M i wsp. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96: 921-931.
- 64 Abalos E, Duley L, Steyn DW i wsp. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 10: CD002252.

- 65 Magee LA, von Dadelszen P, Rey E i wsp. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372: 407-417.
- 66 Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT i wsp. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension. A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(5), doi: 10.1161/JAHA.117.005526.
- 67 Magee LA, von Dadelszen P, Singer J i wsp. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of hypertension in pregnancy study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016; 68: 1153-1159.
- 68 Pels A, Mol BWJ, Singer J i wsp. Influence of gestational age at initiation of antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2018; 71: 1170-1177.
- 69 Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH i wsp. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218: 337. e1-337.e7.
- 70 Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK i wsp. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa. A prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70: 201-208.
- 71 Cockburn J, Moar VA, Ounsted M i wsp. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982; 1: 647-649.
- 72 Duan L, Ng A, Chen W i wsp.  $\beta$ -blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 885-887.
- 73 Clark SM, Dunn HE, Hankins GDV. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015; 39: 548-555.
- 74 Yakoob MY, Bateman BT, Ho E i wsp. The risk of congenital malformations associated with exposure to  $\beta$ -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*. 2013; 62: 375-381.
- 75 Pieper P. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12: 718-729.
- 76 Nakhai-Pour HR, Rey E, Bérard A. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010; 89: 147-154.
- 77 Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT i wsp.  $\beta$ -Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012; 2, doi: 10.1136/bmjopen-2012-001185.
- 78 Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L i wsp. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG*. 2000; 107: 792-794.
- 79 Giannubilo SR, Bezeccheri V, Cecchi S i wsp. Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286: 637-642.
- 80 Gazzolo D, Visser GH, Russo A i wsp. Pregnancy-induced hypertension, antihypertensive drugs and the development of fetal behavioural states. *Early Hum Dev*. 1998; 50: 149-157.
- 81 Jannet D, Carbone B, Sebban E i wsp. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 354-359.
- 82 Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY i wsp. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy*. 2007; 26: 179-187.
- 83 Lawrence MR, Broughton Pipkin F. Some observations on the effects of a calcium channel blocker, nitrendipine, in early human pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 1987; 23: 683-692.
- 84 Allen J, Maigaard S, Forman A i wsp. Acute effects of nitrendipine in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987; 94: 222-226.
- 85 Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO i wsp. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(3 Pt 1): 872-878.
- 86 Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R i wsp. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008; 26: 24-30.
- 87 Sørensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M i wsp. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80: 397-401.
- 88 Kurtzman JL, Thorp JM, Spielman FJ i wsp. Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol*. 1993; 10: 450-452.
- 89 Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A i wsp. Hemodynamic changes associated with intravenous infusion of the calcium antagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol*. 1990; 75: 970-974.
- 90 Anugu VR, Nalluri N, Asti D i wsp. New-onset lone atrial fibrillation in pregnancy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016; 10: 274-276.
- 91 Ruys TPE, Maggioni A, Johnson MR i wsp. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 124-128.
- 92 Bullo M, Tschumi S, Bucher BS i wsp. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012; 60: 444-450.
- 93 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG i wsp. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2443-2451.
- 94 Magee LA, von Dadelszen P, Singer J i wsp. Control of hypertension in pregnancy study randomised controlled trial—are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG*. 2016; 123: 1135-1141.
- 95 Moroz LA, Simpson LL, Rochelson B. Management of severe hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2016; 40: 112-118.
- 96 Ryan R, McCarthy F. Hypertension in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2018; 28: 141-147.
- 97 Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*. 2002; 287: 3183-3186.
- 98 Matijevic R, Johnston T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 78-82.
- 99 Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M i wsp. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994; 101: 669-674.
- 100 Brownfoot F, Kaitu'u-Lino T, Beard S i wsp. sFlt-1 and soluble endoglin concentrations in serum vs plasma in preterm preeclampsia: Are they interchangeable for biomarker studies? *Pregnancy Hypertens*. 2017; 10: 18-21.
- 101 Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T i wsp. Combination of PAPP-A, hCG $\beta$ , AFP, PlGF, sTNFR1, and maternal characteristics in prediction of early-onset preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015; 9: 13-20.
- 102 Roberts L, Chaemsaitong P, Sahota DS i wsp. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 10-40 weeks' gestation. *Pregnancy Hypertens*. 2017; 10: 155-160.
- 103 Tan MY, Syngelaki A, Poon LC i wsp. ASPRE trial: incidence of preterm preeclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51: 738-742.
- 104 Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M i wsp. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43: 500-507.
- 105 Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B i wsp. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42: 257-267.
- 106 Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G i wsp. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178: 701-711.
- 107 Papageorgiou A, Yu C, Erasmus I i wsp. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG*. 2005; 112: 703-709.
- 108 Martin AM, Bindra R, Curcio P i wsp. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18: 583-586.
- 109 Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT i wsp. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 429-436.
- 110 Poon LCY, Kametas NA, Maiz N i wsp. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009; 53: 812-818.
- 111 Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014; 2014: 297-397.
- 112 Gallo DM, Wright D, Casanova C i wsp. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214: 619.e1-619.e17.
- 113 Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C i wsp. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhrE Study. *Hypertension*. 2018; 71: 306-316.
- 114 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F i wsp. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2016; 128: 261-269.
- 115 Zeisler H, Llurba E, Chantraine F i wsp. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016; 374: 13-22.
- 116 Dragan I, Georgiou T, Prodan N i wsp. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1:PlGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49: 73-77.
- 117 Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218: 287-293.e1.
- 118 Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn*. 2014; 34: 642-648.
- 119 Rolnik DL, Wright D, Poon LC i wsp. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 613-622.
- 120 Hermida RC, Ayala DE, Mojón A i wsp. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2009; 22: 896-903.
- 121 Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ i wsp. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376: 631-644.
- 122 Zhao M, Yin Y, Wei J i wsp. Trophoblastic debris extruded from hydatidiform molar placenta activates endothelial cells: Possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta*. 2016; 45: 42-49.
- 123 Huppertz B. Trophoblast differentiation, fetal growth restriction and pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011; 1: 79-86.
- 124 Abalos E, Duley L, Steyn DW i wsp. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 10: CD002252.



- 125 Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD001449.
- 126 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy—United States, Canada, and Israel, 1987-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997; 46: 240-242.
- 127 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG i wsp. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2443-2451.
- 128 Easterling TR, Carr DB, Brateng D i wsp. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2001; 98: 427-433.
- 129 Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: e1-e6.
- 130 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ i wsp. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; CD000025.
- 131 Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V i wsp. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG*. 2007; 114: 310-318.
- 132 Roberts D, Brown J, Medley N i wsp. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD004454.
- 133 Koopmans CM, Bijlenda D, Groen H i wsp. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 979-988.
- 134 Plouin PF, Baguet JP, Thony F i wsp. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension*. 2017; 70: 652-658.
- 135 Dobrowolski P, Januszewicz M, Kłisiewicz A i wsp. Echocardiographic assessment of left ventricular morphology and function in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA-POL study. *J Hypertens*. 2018; 36: 1318-1325.
- 136 Gornik HL, Persu A, Adlam D i wsp. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2019; 37: 229-252.
- 137 Khan F, Ghani AR, Mackenzie L i wsp. A rare presentation of fibromuscular dysplasia: postpartum vascular catastrophe and brief literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017; 5: 2324709617179917.
- 138 Shoja T, Basman C, Jain S i wsp. Postpartum sudden cardiac death after spontaneous coronary artery dissection in a patient with fibromuscular dysplasia. *Cardiol Res*. 2017; 8: 327-330.
- 139 Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X i wsp. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U. S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 176-185.
- 140 Touzé E, Southerland AM, Boulanger M i wsp. Fibromuscular dysplasia and its neurologic manifestations: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 217-226.
- 141 Talarowska P, Dobrowolski P, Kłisiewicz A i wsp. High incidence and clinical characteristics of fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous cervical artery dissection: The ARCADIA-POL study. *Vasc Med*. 2019; 24: 112-119.
- 142 Vance CJ, Taylor RN, Craven TE i wsp. Increased prevalence of preeclampsia among women undergoing procedural intervention for renal artery fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg*. 2015; 29: 1105-1110.
- 143 Berra E, Dominiczak AF, Touyz RM i wsp. Management of a pregnant woman with fibromuscular dysplasia. *Hypertension*. 2018; 71: 540-547.
- 144 Kaszuba AM, Prejbisz A, Kądziela J i wsp. Forty-two-year-old female patient with resistant hypertension, bilateral renal fibromuscular dysplasia and intracranial aneurysm. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016; 12: 386-388.
- 145 Funder JW, Carey RM, Mantero F i wsp. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 1889-1916.
- 146 Young W, Calhoun D, Lenders J i wsp. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2017; 38: 103-122.
- 147 Riester A, Reincke M. Progress in primary aldosteronism: mineralocorticoid receptor antagonists and management of primary aldosteronism in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172: R23-R30.
- 148 Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2015; 5: 259-262.
- 149 Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77: 148-160.
- 150 Kądziela J, Prejbisz A, Michałowska I i wsp. A single-centre experience of the implementation of adrenal vein sampling procedure: the impact on the diagnostic work-up in primary aldosteronism. *Kardiologia Pol*. 2017; 75: 28-34.
- 151 Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G i wsp. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1915-1942.
- 152 Lenders JWM. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166: 143-150.
- 153 Weerd K, van Noord C, Loeve M i wsp. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of literature. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177: R49-R58.
- 154 Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY i wsp. Paraganglioma in Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 3202-3209.
- 155 Józwiak-Plebanek K, Pęczkowska M, Kłisiewicz A i wsp. Pheochromocytoma presenting as takotsubo-like cardiomyopathy following delivery. *Endocr Pract*. 2014; 20: e233-e236.
- 156 Prejbisz A, Lenders J, Eisenhofer G i wsp. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011; 29: 2049-2060.
- 157 Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M i wsp. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated o-methylated catecholamine metabolites. *Clin Chem*. 2018; 64: 1646-1656.
- 158 Canniffe C, Ou P, Walsh K i wsp. Hypertension after repair of aortic coarctation. A systematic review. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 2456-2461.
- 159 Vriend J, Drenthen W, Pieper P i wsp. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2173-2178.
- 160 Beauchesne L, Connolly H, Ammash N i wsp. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1728-1733.
- 161 McKellar S, MacDonald R, Michelena H i wsp. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 96-99.
- 162 Wilson D, Barnes M, Ellett L i wsp. Decreased sleep efficiency, increased wake after sleep onset and increased cortical arousals in late pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010; 51: 38-46.
- 163 Peppard PE, Young T, Barnett JH i wsp. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177: 1006-1014.
- 164 Pien G, Pack A, Jackson N i wsp. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax*. 2013; 69: 371-377.
- 165 Macgillivray I, Campbell D. The relevance of hypertension and oedema in pregnancy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2009; 2: 897-914.
- 166 Pilkington S, Carli F, Dakin MJ i wsp. Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth*. 1995; 74: 638-642.
- 167 Izci B. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*. 2006; 27: 321-327.
- 168 Bourjeily G, Danilack V, Bublitiz M i wsp. 0474 A national cohort study of obstructive sleep apnea in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *Sleep*. 2017; 40 (suppl. 1): A177.
- 169 Louis J, Auckley D, Miladinovic B i wsp. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2012; 1, doi: 10.1097/aog.0b013e31826eb9d8.
- 170 Higgins N, Leong E, Park CS i wsp. The Berlin Questionnaire for assessment of sleep disordered breathing risk in parturients and non-pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20: 22-25.
- 171 Pengo M, Rossi G, Steier J. Obstructive sleep apnea, gestational hypertension and preeclampsia. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20: 588-594.
- 172 Piccoli G, Cabiddu G, Attini R i wsp. Hypertension in CKD pregnancy: a question of cause and effect (cause or effect? this is the question). *Current Hypertension Reports*. 2016; 18, doi: 10.1007/s11906-016-0644-7.
- 173 Hall M. Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68: 633-639.
- 174 Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP i wsp. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73: 119-130.
- 175 Krane N, Hamrahian M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 336-345.
- 176 Zhang JJ, Ma XX, Hao L i wsp. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in ckd and ckd outcomes in pregnancy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 10: 1964-1978.
- 177 Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S i wsp. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206: 134. e1-134.e8.
- 178 Jesudason S, Mohammadi F, Fitzpatrick A. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 273-285.
- 179 Piccoli G, Cabiddu G, Attini R i wsp. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 2011-2022.
- 180 Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich M. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015; 24: 252-259.
- 181 Wiles K, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018; 14: 165-184.
- 182 Cabiddu G, Castellino S, Gernone G i wsp. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of Nephrology*. 2015; 28: 279-288.
- 183 Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos T i wsp. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 44-56.
- 184 Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodialysis International*. 2016; 20: 339-348.
- 185 Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG i wsp. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society



- (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *EP Europace*. 2017; 19: 465-511.
- 186 Vaidya VR, Arora S, Patel N i wsp. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*. 2017; 135: 619-621.
  - 187 Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW i wsp. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2303-2311.
  - 188 Upshaw CB. A study of maternal electrocardiograms recorded during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1970; 107: 17-27.
  - 189 Shotan A, Ostrzega E, Mehra A i wsp. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1061-1064.
  - 190 Chang SH, Kuo CF, Chou JJ i wsp. Outcomes associated with paroxysmal supraventricular tachycardia during pregnancy. *Circulation*. 2017; 135: 616-618.
  - 191 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015; 17: 1601-1687.
  - 192 Szumowski L, Szufiadowicz E, Orczykowski M i wsp. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 877-882.
  - 193 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 50: e1-e88.
  - 194 Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ i wsp. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation*. 1998; 97: 451-456.
  - 195 Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN i wsp. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014; 129: 1695-1702.
  - 196 Faden MS, Bottega N, Benjamin A i wsp. A nationwide evaluation of spontaneous coronary artery dissection in pregnancy and the puerperium. *Heart*. 2016; 102: 1974-1979.
  - 197 Adlam D, Alfonso F, Maas A i wsp. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3353-3368.
  - 198 Hayes SN, Kim ESH, Saw J i wsp. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137: e523-e557.
  - 199 Appleby CE, Barolet A, Ing D i wsp. Contemporary management of pregnancy-related coronary artery dissection. A single-centre experience and literature review. *Exp Clin Cardiol*. 2009; 14: e8-ee16.
  - 200 Havakuk O, Goland S, Mehra A i wsp. Pregnancy and the risk of spontaneous coronary artery dissection: an analysis of 120 contemporary cases. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004941.
  - 201 Tweet MS, Hayes SN, Codsí E i wsp. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 426-435.
  - 202 Higgins GL, Borofsky JS, Irish CB i wsp. Spontaneous peripartum coronary artery dissection presentation and outcome. *J Am Board Fam Med*. 2013; 26: 82-89.
  - 203 Tweet MS, Eleid MF, Best PJM i wsp. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 777-786.
  - 204 Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006; 368: 687-693.
  - 205 Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E i wsp. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007; 128: 589-600.
  - 206 Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D i wsp. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 1096-1105.
  - 207 Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J i wsp. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1090-1097.
  - 208 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol*. 2016; 74: 1037-147.
  - 209 Koenig T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy. *Herz*. 2018; 43: 431-437.
  - 210 Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ i wsp. Postpartum management of hypertension. *BMJ*. 2013; 346: f894.
  - 211 Brown MA, Magee LA, Kenny LC i wsp. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018; 72: 24-43.
  - 212 Krause T, Lovibond K, Caulfield M i wsp. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011; 343: d4891.
  - 213 Manninen AK, Juhakoski A. Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991; 11: 231-236.
  - 214 Sachs HC. Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013; 132: e796-e809.
  - 215 McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ*. 2012; 344: e181.
  - 216 Aye CYL, Elmahi E, Boardman H i wsp. Do young women need treatment for hypertension after pregnancy complications? *J Am Heart Assoc*. 2018; 7, doi: 10.1161/JAHA.118.009159.
  - 217 Romundstad PR, Magnusson EB, Smith GD i wsp. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation*. 2010; 122: 579-584.
  - 218 Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA i wsp. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. An observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018; 169: 224-232.
  - 219 Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B i wsp. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia. A prospective cohort study. *Hypertension*. 2018; 71: 103-109.
  - 220 Podmow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29: 294-300.
  - 221 Haug EB, Horn J, Markovitz AR i wsp. Life course trajectories of cardiovascular risk factors in women with and without hypertensive disorders in first pregnancy. The HUNT study in Norway. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009250.
  - 222 Groenhouf TK, Zoet GA, Franx A i wsp. Trajectory of cardiovascular risk factors after hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension*. 2019; 73: 171-178.
  - 223 Zoet GA, Benschop L, Boersma E i wsp. Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45 to 55-year-old women with a history of preeclampsia. *Circulation*. 2018; 137: 877-879.
  - 224 Zoet GA, Linstra KM, Bernsen ML i wsp. Stroke after pregnancy disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 215: 264-266.
  - 225 Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K i wsp. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e7677.
  - 226 Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010; 56: 166-171.
  - 227 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD i wsp. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335: 974.
  - 228 Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS i wsp. Preeclampsia and future cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
  - 229 Cortés YI, Catov JM, Brooks M i wsp. History of adverse pregnancy outcomes, blood pressure, and subclinical vascular measures in late midlife: SWAN (Study of Women's Health Across the Nation). *J Am Heart Assoc*. 2017; 7, doi: 10.1161/JAHA.117.007138.
  - 230 Ahmed R, Dunford J, Mehran R i wsp. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1815-1822.
  - 231 Spaan J, Peeters L, Spaanderman M i wsp. Cardiovascular risk management after a hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertension*. 2012; 60: 1368-1373.
  - 232 Wolfenstetter A, Simonetti GD, Pöschl J i wsp. Altered cardiovascular rhythmicity in children born small for gestational age. *Hypertension*. 2012; 60: 865-870.
  - 233 Simonetti GD, Raio L, Surbek D i wsp. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension*. 2008; 52: 625-630.
  - 234 Shah AB, Hashmi SS, Sahulee R i wsp. Characteristics of systemic hypertension in preterm children. *J Clin Hypertens*. 2015; 17: 364-370.
  - 235 de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM i wsp. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59: 226-234.
  - 236 Luyckx VA, Perico N, Somaschini M i wsp. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017; 390: 424-428.
  - 237 Litwin M. Standardowy opis, wczesnej diagnostyki nadciśnienia tętniczego u dzieci urodzonych przedwcześnie i obserwowanych do końca 3 r.ż. Standardy opieki ambulatoryjnej nad dzieckiem urodzonym przedwcześnie Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego i Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Media Press, Warszawa 2018.
  - 238 Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK i wsp. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34: 1887-1920.
  - 239 Litwin M, Niemirska A, Obrycki L i wsp. Guidelines of the Pediatric Section of the Polish Society of Hypertension on diagnosis and treatment of arterial hypertension in children and adolescents. *Arter Hypertens*. 2018; 22: 45-73.
  - 240 Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 17-32.
  - 241 Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM i wsp. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140, doi: 10.1542/peds.2017-1904.
  - 242 Kułaga Z, Litwin M, Grajda A i wsp. OLAF Study Group. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normalweight schoolaged children and adolescents. *J Hypertens*. 2012; 30: 1942-1954.

## ZAŁĄCZNIK 1 Przykładowa tabela dla 7-dniowego okresu pomiarów ciśnienia tętniczego

		Pomiary poranne (przed przyjęciem leków, przed śniadaniem)				Pomiary wieczorne (przed przyjęciem leków, przed posiłkiem)			
Dzień	Data	Godzina	Ciśnienie skurczowe	Ciśnienie rozkurczowe	Tętno	Godzina	Ciśnienie skurczowe	Ciśnienie rozkurczowe	Tętno
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									

Należy wykonywać 2 pomiary rano i 2 pomiary wieczorem. 2 pomiary = jeden po drugim

## ZAŁĄCZNIK 2 Instrukcja sprowadzania labetalolu lub nifedypiny

Do sprowadzenia labetalolu lub nifedypiny jest konieczne wypełnienie wniosku o sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonego do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia:

([www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=290&ml=pl&mi=296&mx=0&mt=&my=296&ma=05208](http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=290&ml=pl&mi=296&mx=0&mt=&my=296&ma=05208))

oraz wniosku o refundację leku (ten wniosek wypełnia pacjentka).

Poniżej instrukcja postępowania.

Instrukcja:

1. Lekarz prowadzący ciężarną pacjentkę wypełnia wniosek z krótkim opisem choroby pacjentki (opis może być osobno, ale na druku zapotrzebowania), wskazujący na konieczność leczenia hipotensyjnego zgodnie z wytycznymi u chorej już leczonej metyldopą. W druku należy wskazać nazwę produktu leczniczego, nazwę powszechnie stosowaną, postać farmaceutyczną i dawkę (tabletki 200 mg), ilość produktu leczniczego oraz producenta (np. Trandate firmy Recipharm).

Wniosek zapotrzebowania wymaga podpisu:

- lekarza prowadzącego;
- kierownika jednostki;
- konsultanta wojewódzkiego lub krajowego z danej dziedziny medycyny (kardiologii, hipertensjologii, ginekologii/ położnictwa lub perinatologii).

2. Lekarz wypisuje receptę na lek.

3. Pacjentka wypełnia wniosek o refundację:

([www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=290&ml=pl&mi=296&mx=0&mt=&my=296&ma=05208](http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=290&ml=pl&mi=296&mx=0&mt=&my=296&ma=05208))

4. Pacjentka wysyła do Ministerstwa Zdrowia na adres Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej, ul. Miodowa 15, 00-952 Warszawa (tel. 022 634 94 42; 022 634 94 19 lub 022 634 93 41):

- druk zapotrzebowania (podpisany przez lekarza prowadzącego, kierownika jednostki i konsultanta wojewódzkiego lub krajowego);
- wniosek o refundację (wypełniony i podpisany przez pacjentkę);
- dokument ubezpieczenia;
- receptę na lek.

Ministerstwo Zdrowia w czasie około tygodnia odsyła zapotrzebowanie podpisane przez ministra oraz receptę na adres pacjentki.

Z otrzymanymi wnioskiem i receptą pacjentka idzie do apteki, która sprowadza lek.