

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 based on expert consensus
of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society
of Gynecologists and Obstetricians

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P et al. Management of hypertension in pregnancy – prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement based on expert consensus of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac Society and Polish Society of Gynecologists and Obstetricians, Arterial Hypertension. 2019; 3(23): DOI: 10.5603/AH.a2019.011. **Należy cytować wersję pierwotną.**

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

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

Komitet redakcyjny

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

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

*Równorzędne pierwsze autorstwo; **autorzy współdzielą funkcję starszego autora tej publikacji

Słownik skrótów

AAP (*American Academy of Pediatrics*) – Amerykańskie Towarzystwo Pediatriczne

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 splynonych

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 Pre-term 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 (*continuous positive airway pressure*) – ciągłe ciśnienie dodatnie w drogach oddechowych

DBP (*diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie krwi

DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – zespołu rozsianego 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 włókniasto-mięśniowa

FMF (*Fetal Medicine Foundation*) – Fundacja Medycyny Płodu

GFR (*glomerular filtration rate*) – wielkość przesączania kłębuszkowego

HELLP – *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* i.v. (*intravenous*) – dożylnie

IABR (*intra-aortic balloon pump*) – kontrapulsacja wewnątrzortalna

ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) – wszczepialny kardioverter-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

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

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 (*pre-eclampsia*) – 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 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 B

TSH (*thyroid stimulating hormone*) – tyreotropina

TTE (*transthoracic echocardiography*) – przezklatkowe badanie echokardiograficzne

USG – ultrasonografia

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

VF (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór

VT (*ventricular tachycardia*) – częstoskurcz komorowy

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

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

1. Przedmowa

Prezentowany dokument jest pierwszym wspólnym stanowiskiem trzech towarzystw naukowych zajmujących się nadciśnieniem tętniczym u kobiet w ciąży. Jego celem jest przedstawienie zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym (NT) u pacjentek w ciąży, ze szczególnym naciskiem na odrębności patofizjologiczne, obraz kliniczny i następstwa nadciśnienia tętniczego 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 [1–9].

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. Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży dotyczy w Stanach Zjednoczonych i Europie 6–10% ciąż. Kobietom z przewlekłym NT (1–5% ogólnej populacji) grozi większe ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego niż kobietom bez wcześniejszego NT (17–15% 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, *World Health Organisation*) NT i jego powikłania są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów ciężarnych kobiet w krajach rozwiniętych (ok. 16%) [9–11].

Nadciśnienie tętnicze 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 [12, 13].

Najgroźniejszym powikłaniem rozwijającym się u matki jest PE. W stanie przedrzucawkowym 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 [1, 12, 13].

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 wypowiedzanie się na temat możliwości stosowania wybranych preparatów [1, 2, 4, 9, 11].

Większość opublikowanych dotychczas dokumentów była przygotowywana osobno przez towarzystwa kardiologiczne i hipertensjologiczne albo przez towarzystwa ginekologiczne i położnicze [1–9]. 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, *European Society of Cardiology*). 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: zielonego (klasa I), żółtego (klasa IIa i IIb) oraz czerwonego (klasa III) [3]. 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

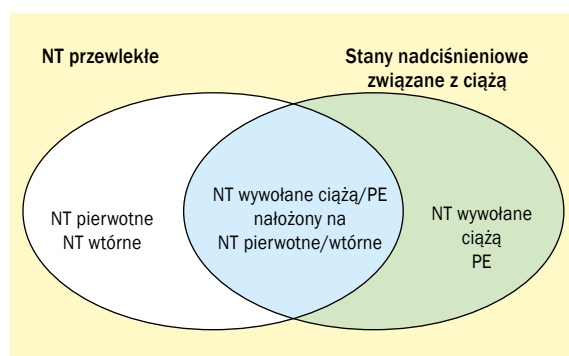
Biorąc pod uwagę odrębności patofizjologiczne, różnice w obrazie klinicznym i postępowaniu, NT w okresie ciąży można podzielić na dwa stany kliniczne (ryc. 3.1) [1, 4]:

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 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 [1, 4]

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

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**.

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 ciśnienia tętniczego przypada w 16–18. tygodniu ciąży, co może maskować NT przewlekłe, a powrót do wartości RR sprzed okresu ciąży następuje dopiero w trzecim trymestrze. Dodatkowo często nie ma danych dotyczących wartości RR sprzed okresu ciąży [14]. Niezależnie od wymienionych okoliczności, w przebiegu ciąży fizjologicznej dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego 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 ciśnienia.

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 i dalsze losy matki i dziecka [15]. 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.

Tabela 3.1. Definicje i podział nadciśnienia tętniczego w ciąży [1–3]

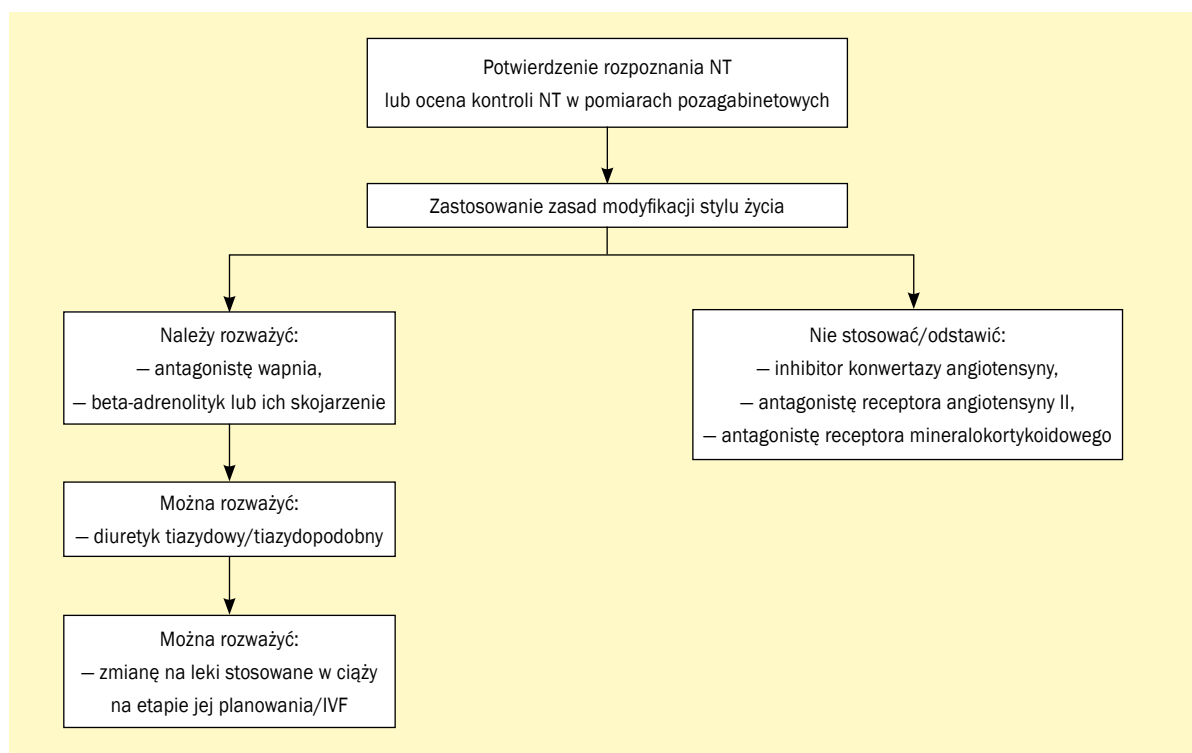
Stan	Definicja	Konsekwencje dla matki	Konsekwencje dla płodu/ /dziecka
NT przewlekłe	NT występujące przed ciążą lub rozpoznane przed 20. tygodniem ciąży, zwykle utrzymujące się przez ponad 6 tygodni od zakończenia ciąży. W obrębie nadciśnienia tętniczego występującego przed ciążą można wyróżnić NT pierwotne lub wtórne	Zależne od przebiegu NT, zwłaszcza jego wtórnych postaci. Między innymi zwiększone ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego, 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. tygodniu ciąży, w przebiegu którego nie występują białkomocz oraz nieprawidłowości biochemiczne lub hematologiczne. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą zwykle ustępuje w ciągu 6 tygodni 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. tygodniu 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 włącznie	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 włącznie	Zwiększone ryzyko powikłań, m.in. IUGR i zgonu
Inne stany kliniczne			
NT białego fartucha	Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych, prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach poza gabinetem lekarskim	Zwiększone ryzyko rozwoju PE	
NT ukryte	Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach poza gabinetem lekarskim	Brak danych	Brak danych
Przejściowe 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. tygodniu ciąży u kobiet bez informacji dotyczących wcześniejszych wartości ciśnienia tętniczego – należy traktować jak NT wywołane ciążą		

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 [2, 4].

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 [16, 17].



Rycina 4.1. Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie rozrodczym

Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym preferują do określenia stopnia nasilenia uszkodzeń narządowych związanych z NT ocenę albuminurii. W praktyce badanie to jest jednak wykonywane w Polsce rzadko [3, 4]. 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) [1, 8]. Biorąc pod uwagę konieczność sformułowania praktycznych wytycznych, które ujednoczą 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 białkomocz 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 zbiórce 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 TSH, badania ogólnego moczu z oceną osadu oraz badania elektrokardiograficznego [3, 4].

Tabela 4.1. Metody ilościowe i jakościowe oceny białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym i w ciąży [2]

Metoda	Punkt odcięcia znamienego białkomoczu
Metody jakościowe	
Badanie ogólne moczu	Ocena jakościowa obecności białkomoczu > 15–30 mg/dl*
Ocena paskowa	Ocena zmiany koloru paska względem wzorca
Automatyczna ocena paskowa	Poziom (+) wskazujący na konieczność dalszych badań; poziom (++) odpowiada proteinurii 1 g/l
Metody ilościowe	
Próbka moczu	Iloraz stężenia białka i kreatyniny > 30 mg/mmol lub 0,26 mg/mg (zaokrąglane do > 30 mg/g)
Zbiórka moczu	Białkomocz > 300 mg/24 godz.

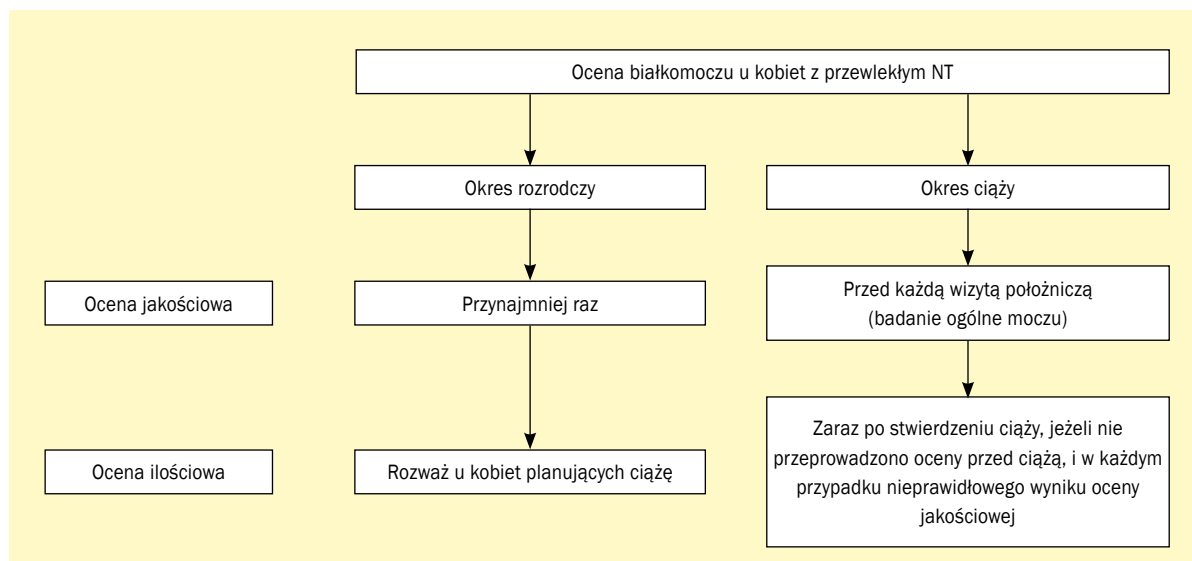
*W zależności od metody

W każdym przypadku kobiety z NT planującej ciążę, na podstawie rutynowych badań oraz szczegółowego wywiadu lekarskiego należy rozważyć konieczność badań przesiewowych w kierunku wtórnych postaci NT [3, 4, 18] (tab. 4.2).

Wśród kobiet planujących ciążę – z uwagi na przynależność do młodszej grupy wiekowej – występowanie

Tabela 4.2. Objawy i wyniki badań mogące wskazywać na obecność wtórnych postaci NT oraz badania przesiewowe w kierunku wtórnych postaci NT [3, 4]

Przyczyna NT	Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, podmiotowym, badaniach podstawowych i dodatkowych wskazujące na wtórną przyczynę NT				Badanie pierwsze-go wyboru (prze-siewowe) u kobiet planujących ciąży 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 torbielowego nerek)	Obecność białka, erytrocytów lub leukocytów w moczu, zmniejszone GFR	Różnie nasilone albuminuria i białkomocz	USG nerek
Pierwotny hiperaldosteronizm	Oslabienie 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 wywołana 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 aldosteronu-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 dysplazji włóknisto-mięśniowej w innym obszarze naczyniowym, wywiad rozwarstwienia tętnicy FMD w wywiadzie rodzinnym, niewyjaśniony incydent neurologiczny	Szmer naczyniowy w śródbrzuszu	Szybkie pogorszenie czynności nerek (samoistne lub w toku przyjmowania inhibitorów układu RAA), hipokaliemia	USG nerek: różnica długości nerek > 1,5 cm, mała nerka	USG Doppler tętnic nerkowych
Guz wydzielający katecholaminy	Napadowe zwyżki ciśnienia tętniczego, bóle głowy, wzmożona potliwość, kołatanie serca i błądliwość skóry, uczucie niepokoju, hipotensja ortostatyczna, guz chromochłonny w wywiadach rodzinnych	Zmiany skórne charakterystyczne dla nerwiakowłókniakości (plamy kawowe, nerwiakowłókniki)	Hiperglikemia	Przypadkowe wykrycie zmiany w nadnerczu (lub czasami poza nadnerczami)	Oznaczenie wolnych metoksykatecholamin w osoczu lub frakcjonowanych metoksykatecholamin w moczu
Koarktaacja 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 ciśnienia tętniczego między lewą a prawą kończyną górną	W RTG klatki piersiowej obraz „3”, nadżerki na dolnych krawędziach żeber	Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym	Badanie echokardiograficzne



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

NT wtórne może dotyczyć przewlekłej mięszonej choroby nerek (np. refluks pęcherzowo-moczowodowy, kłębuszkowe zapalenie nerek), dysplazji włóknisto-mięśniowej tętnic nerkowych, guza chromochłonnego, koarktacji aorty czy pierwotnego hiperaldosteronizmu. Wtórne formy NT dotyczą około 0,2% wszystkich ciąży i są rozpoznawane u 2–5% kobiet z NT w ciąży leczonych w wysokospecjalistycznych ośrodkach [18]. U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym planujących ciążę należy pogłębić diagnostykę NT o badanie USG nerek i badanie dopplerowskie tętnic nerkowych. Należy rozważyć wykonanie badania echokardiograficznego (ocena powiękłań 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 [3, 4].

U kobiet z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym 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 nadciśnieniu tętniczym. Szczególny nacisk powinien zostać położony na elementy o potencjalnym wpływie na dobrostan płodu: zaprzestanie palenia, spożycia alkoholu i zmniejszenie masy ciała [4].

Wybór leczenia farmakologicznego u kobiet w okresie rozrodczym z nadciśnieniem podlega takim samym zasadom jak u innych pacjentów i jest determinowany przez indywidualny profil ryzyka, profile hemodynamiczne i metaboliczne, z preferencją stosowania preparatów złożonych od początku wdrażania leczenia [3, 4]. W tej grupie pacjentek należy jednak zawsze uwzględnić plany

DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U KOBIECI 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 (oszacowanie 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 przedmiotowych, podmiotowych 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 dysplazji włóknisto-mięśniowej	Poziom C
U kobiet z NT planujących ciążę należy rozważyć uzupełnienie wykonanych badań o badanie echokardiograficzne	Poziom C

prokreacyjne oraz ograniczenia w stosowaniu leków potencjalnie teratogennych. Ponieważ wiele ciąży 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, pierwotny hiperaldosteronizm). W przypadku ich zastosowania należy przekazać chorym informację o potencjalnej teratogenności i konieczności natychmiastowego zaprzestania terapii w razie ciąży (taką informację należy przekazać również wszystkim kobietom w okresie rozrodczym) [2–4]. U kobiet w wieku rozrodczym w celu doraźnego obniżenia RR należy preferować klonidynę i antagonistów wapnia.

Pośród pięciu 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 przypadku konieczności kontynuacji terapii w okresie ciąży nie trzeba będzie zmieniać (patrz rozdział 7.2). Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego – 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 złożone oparte na tych skojarzeniach) [3].

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 planowana jest procedura wspomaganego rozrodu, można rozważyć stosowanie leków zalecanych w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży u kobiety z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym optymalnym postępowaniem jest zastąpienie dotychczas stosowanego leczenia preparatami o udokumentowanym odpowiednim profilu bezpieczeństwa w ciąży (patrz rozdział 5.7).

5. Postępowanie z chorymi z podwyższonymi wartościami RR w ciąży

5.1. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego i pomiary RR

5.1.1. Pomiary RR u kobiet w ciąży

W gabinecie lekarskim należy preferować pomiar RR aparatem automatycznym posiadającym odpowiednią walidację

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 zaprzestania palenia i spożycia alkoholu oraz redukcji 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

[4]. Zalecenia dotyczące metodyki wykonywania pomiarów gabinetowych u kobiet w ciąży przedstawiono w tabeli 5.1.

Pomimo że w niektórych dokumentach całodobowa rejestracja RR jest preferowaną metodą pomiarów poza gabinetem lekarskim, autorzy wytycznych uznali, iż pomiary domowe z uwagi na powszechną dostępność aparatów stanowią metodę alternatywną oceny RR. Zasady wykonywania pomiarów domowych przedstawiono w tabeli 5.1.

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

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;
- wraz z pomiarami domowymi w ocenie RR pozagabinetowego w monitorowaniu skuteczności leczenia (w miarę dostępności metody);

Tabela 5.1. Zasady wykonywania pomiarów gabinetowych i domowych u kobiet w ciąży (zmodyfikowane [3, 4])

Pomiar gabinetowy	Pomiar domowy
Aparat automatyczny posiadający walidację do pomiarów gabinetowych w okresie ciąży	Aparat automatyczny posiadający walidację do pomiarów domowych w okresie ciąży
Rozmiar mankietu dobrany do wielkości ramienia pacjentki (w idealnym mankiecie część gumowa powinna mieć długość 80%, a szerokość 40% obwodu ramienia)	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 ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z NT białego fartucha lub z przejściowym NT
Zakaz picia kawy i palenia papierosów przez pacjentkę co najmniej 30 minut przed pomiarem	Pomiary należy wykonywać codziennie – kobiety z NT przewlekłym w II i III trymestrze ciąży oraz kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE
Kilkuminutowy odpoczynek w pozycji siedzącej z podpartymi plecami, w cichym pomieszczeniu, bezpośrednio przed pomiarem	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
Pacjentka w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami, kończyna górna obnażona, bez uciskającej odzieży, luźno wsparta ze zgięciem łokciowym na poziomie 4. międzyżebra	Pomiary powinny być wykonywane bezpośrednio przed przyjęciem leków i przed jedzeniem
Mankiet na wysokości serca niezależnie od pozycji ciała pacjentki	Pomiary należy wykonywać zgodnie z zasadami pomiarów gabinetowych
Pierwszy pomiar na obu kończynach górnych, kolejne pomiary należy wykonywać na rękę, na której zmierzono wyższą wartość RR	Pacjentka powinna zapisywać uzyskane wartości RR w poszczególnych pomiarach w kolejnych dniach w dzienniczku samo-kontroli (załącznik 1). Istnieje możliwość stosowania aparatów z pamięcią lub drukarką
Dla ustalenia wartości RR należy obliczyć średnią z 2 pomiarów przeprowadzonych w czasie tej samej wizyty w odstępach 1–2 minut	Średnie RR dla pomiarów domowych oblicza się, pomijając wartości z pierwszej doby prowadzenia pomiarów
Trzeci pomiar przeprowadza się (i uwzględnia w wyliczeniu średniej), jeśli różnica między 1. a 2. pomiarem przekracza 10 mm Hg	

- 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 gabinetowych pomiarach ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze należy rozpoznać, jeśli skurczowe RR ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe RR ≥ 90 mm Hg. Nadciśnienie tętnicze w ciąży można zaklasyfikować jako łagodne (140–159/90–109 mm Hg) lub ciężkie ($\geq 160/110$ mm Hg) [1, 4]. 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 ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowego RR ≥ 110 mm Hg w kilkukrotnych pomiarach w ciągu 15–30 minut (ryc. 5.1) [1, 14]. 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) [1, 16]. 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 granicznie nieprawidłowych wartości RR jak w populacji ogólnej [4]:

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

5.1.3. Ocena dynamiki zmian wartości RR 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 drugim i trzecim, a także faktem, że w celu bardziej wiarygodnej oceny wartości RR każdorazowo

powinny być wykonywane po dwa pomiary [21]. W celu oceny stopnia kontroli RR u kobiet w ciąży z leczonym NT w pierwszym 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 (załącznik 1) przed wizytami kontrolnymi (co miesiąc) oraz 2–3 pomiary tygodniowo poza okresami siedmiodniowymi. U kobiet z NT przewlekłym w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE poleca się wykonywanie domowych pomiarów RR – po dwa pomiary rano (odstęp 1–2 min) i po dwa 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 ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych lepiej przewidują rozwój PE i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR, *intrauterine growth restriction*). Całodobowa rejestracja RR nie jest jednak wystarczająco czuła i specyficzna, by zalecać ją jako metodę oceny ryzyka wystąpienia tych stanów [22].

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 nadciśnienie tętnicze w ciąży może być spowodowane PChN, kobieta ciężarna z PChN powinna być również poddana konsultacji nefrologicznej. Dalsze postępowanie i częstość 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 [1]. Wyniki badań pozwalają na ocenę istniejących powikłań przewlekłego NT oraz ułatwiają rozpoznanie PE po 20. tygodniu ciąży.

U kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym 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 mogące wskazywać na obecność wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego oraz badania przesiewowe w kierunku jego wtórnych postaci, które mogą być wykonane u kobiet w ciąży.

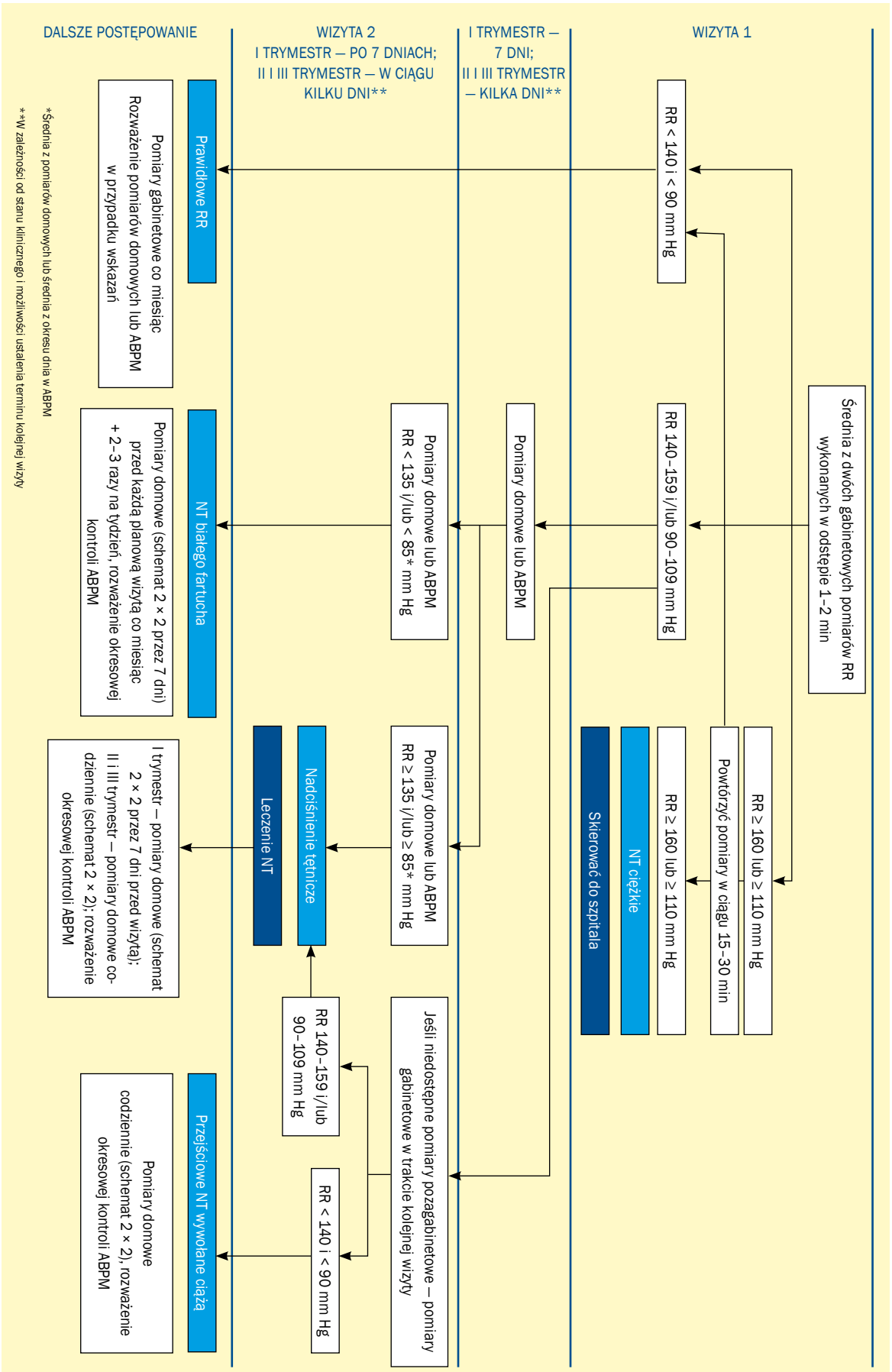
W ramach rutynowej opieki prenatalnej u każdej ciężarnej pacjentki występowanie białkomoczu jest regularnie monitorowane w czasie ustalonych wizyt kontrolnych.

W celu oceny jakościowej białkomoczu stosuje się:
– badanie ogólne moczu lub

ROZPOZNAWANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CIĄŻY I POMIARY RR 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 dwóch pomiarów przeprowadzonych w czasie tej samej wizyty w odstępach 1–2 minut	Poziom C
Wartości graniczne dla rozpoznania NT w ciąży to RR skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe RR ≥ 90 mm Hg w pomiarze gabinetowym potwierdzone w pomiarach pozagabinetowych w przeciągu siedmiu dni w pierwszym trymestrze i w ciągu kilku* w drugim i trzecim trymestrze	Poziom C
W przypadku braku dostępu do pomiarów pozagabinetowych należy rozważyć potwierdzenie rozpoznania NT w pomiarach gabinetowych w trakcie kolejnej wizyty w ciągu siedmiu dni w pierwszym trymestrze i w ciągu kilku* dni w drugim i trzecim trymestrze	Poziom C
W celu potwierdzenia rozpoznania NT zaleca się pomiary domowe (po 2 pomiary rano i 2 pomiary wieczorem; załącznik 1) lub całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego	Poziom C
Zaleca się skierowanie pacjentki do szpitala w przypadku wartości skurczowego RR ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowego RR ≥ 110 mm Hg w kilkukrotnych pomiarach w ciągu 15–30 minut	Poziom C
W celu oceny stopnia kontroli RR u kobiet w ciąży z leczonym NT w pierwszym trymestrze ciąży lub w celu oceny wysokości RR u kobiet w ciąży z NT białego fartucha zaleca się wykonywanie pomiarów domowych: w schemacie siedmiodniowym (załącznik 1) przed wizytami kontrolnymi (co miesiąc) oraz 2–3 pomiary tygodniowo poza okresami siedmiodniowymi	Poziom C
U kobiet z NT przewlekłym w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz u kobiet z NT wywołanym ciążą lub PE zaleca się wykonywanie domowych pomiarów RR – po dwa pomiary rano (odstęp 1–2 min) i po dwa pomiary wieczorem (odstęp 1–2 min) – przed posiłkiem i przed przyjęciem leków – schemat 2 × 2	Poziom C
Należy rozważyć wykonanie całodobowej rejestracji RR w następujących sytuacjach klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • wykluczenie nadciśnienia białego fartucha • u pacjentek z ciśnieniem wysokim prawidłowym i zaburzeniami metabolicznymi – wykluczenie NT ukrytego • 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 kobiet z cukrzycą/przewlekłą chorobą nerek 	Poziom C

*W zależności od stanu klinicznego i możliwości ustalenia terminu kolejnej wizyty



Rycina 5.1. Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i pomiary RR u kobiet w ciąży;

- metody paskowe – można wykorzystywać automatyczne testy paskowe uznając (+) za poziom wskazujący na konieczność dalszych badań, poziom (++) odpowiada proteinurii 1 g/l [23].

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) [6, 8, 24, 25]. W przypadku występowania jakichkolwiek odchyień w badaniach funkcji nerek (stężenie w surowicy kreatyniny i elektrolitów, badanie ogólne moczu) wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego nerek [1].

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 aminotransaminaz (AspAT, AIAT), stężenia w surowicy kreatyniny [1, 26].

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, AIAT, LDH), funkcji wątroby (INR, stężenie bilirubiny i albuminy), stężenia w surowicy kreatyniny oraz elektrolitów i ocenę ilościową białkomoczu	Poziom C
Zaleca się rutynową ocenę jakościową w kierunku występowania białkomoczu u każdej kobiety w ciąży przed każdą planową wizytą położniczą (ryc. 4.2 i tab. 5.2)	Poziom B

5.3. Badanie echokardiograficzne u kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży

Przezskłatkowe badanie echokardiograficzne (TTE, *transthoracic echocardiography*) umożliwia ocenę morfologii i czynności serca i jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych [27]. 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 tendencją do późniejszego planowania macierzyństwa należy spodziewać się, że TTE będzie coraz częściej wykorzystywane w tej grupie chorych [2]. W ciąży dochodzi do fizjologicznej adaptacji układu krążenia do zmienionych warunków hemodynamicznych, co wpływa na obraz serca ciężarnej w badaniu echokardiograficznym (tab. 5.3) [28].

Badanie echokardiograficzne nie jest rutynowo zalecane w czasie fizjologicznej ciąży. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC, *European Society of Cardiology*, ESH, *European Society of Hypertension*) 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 [4]. 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 kobiety w ciąży z nadciśnieniem tętniczym 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 było wykonane przed ciążą. Ocena echokardiograficzna aorty została omówiona w rozdziale 7.3.

W przypadku ciężarnej z chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym z nadciśnieniem tętniczym, należy zawsze wykonać przezskłatkowe badanie echokardiograficzne w razie pojawienia się nowego, niewyjaśnionego objawu ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. duszności, patologicznego szmeru nad sercem) [2].

OCENA ECHOKARDIOGRAFICZNA U Kobiet Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM W CIĄŻY – ZALECENIA	
Przezskłatkowe badanie echokardiograficzne należy rozważyć u ciężarnych z NT w celu oceny morfologii i funkcji serca, w tym przerostu mięśnia lewej komory	Poziom C
Przezskłatkowe badanie echokardiograficzne należy wykonać u ciężarnych kobiet z niewyjaśnionym lub nowym objawem ze strony układu sercowo-naczyniowego	Poziom C

5.4. Bezpieczeństwo wykonywania badań radiologicznych u kobiet w ciąży

Ultrasonografia i badania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) nie wykorzystują promieniowania jonizującego i są uznawane za bezpieczne w ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży nie należy jednak – bez uzasadnienia klinicznego – przedłużać trwania badania z wykorzystaniem technik Color oraz Power Doppler. Nie zaleca się także wykonywania badań MR w polu magnetycznym większym niż 3T. Zaakceptowane przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Federal Drug Administration*) parametry dotyczące szczytowej wartości przestrzennej natężenia uśrednionego w czasie (*spatial-peak temporal average intensity*) dla głowic ultrasonograficznych sięgają 720 mW/cm². Uważa się, że takie parametry mogą spowodować podniesienie

Tabela 5.2. Badania diagnostyczne u kobiet z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym w ciąży i proponowana częstość wizyt

	I trymestr (do 12. tygodnia ciąży)	II trymestr (13–26. tydzień ciąży)	III trymestr (27–42. tydzień ciąży)
Częstości wizyt położniczych	≥ 1 × w miesiącu*	≥ 1 × w miesiącu*	W zależności od stanu matki i płodu
Badania w ramach rutynowej opieki położniczej	Do 10. tygodnia: – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – pomiary poza gabinetem lekarskim – morfologia – glukoza na czczo – badanie ogólne moczu – inne**	15–20. tydzień, 21–26. tydzień: – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – pomiary poza gabinetem lekarskim – morfologia – badanie ogólne moczu – inne** 24–26. tydzień: – OGTT	27–32., 33–37., 38–39. tydzień: – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – pomiary poza gabinetem lekarskim – morfologia – badanie ogólne moczu – inne**
Ocena wzrastania i dobrostanu płodu	11–13.*6 tydzień: – badanie ultrasonograficzne, możliwość indywidualnej oceny ryzyka rozwoju PE (m.in. ocena przepływów w tętnicach macicznych; patrz ryc. 6.2.), badanie przesiewowe w kierunku trisomii i ocena anatomii płodu	18–22. tydzień: – badanie ultrasonograficzne, ocena szczegółowej anatomii płodu, wzrastania płodu oraz lokalizacji łożyska	28–32. tydzień: – badanie ultrasonograficzne, ocena wzrastania płodu oraz wykluczenie hipotrofii, wzmożony nadzór po 34. tygodniu ciąży
Częstość wizyt hipertensjologicznych i kardiologicznych	≥ 1 × w miesiącu*	≥ 1 × w miesiącu*	≥ 1 × w miesiącu*
Badania w ramach opieki kardiologa/hipertensjologa AOS	Pierwsza wizyta: – aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, LDH), ocena funkcji wątroby (INR, stężenie bilirubiny, stężenie albuminy), stężenie kreatyniny, elektrolitów, ocena ilościowa białkomoczu – jeżeli nie były wcześniej wykonane, dodatkowo – glukoza, lipidogram, TSH – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – pomiary poza gabinetem lekarskim Każda wizyta: – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – 7-dniowy okres pomiarów domowych lub ABPM przed wizytą Pomiędzy wizytami: – pomiary domowe	Każda wizyta: – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – rozważenie ABPM Pomiędzy wizytami: – pomiary domowe – schemat 2 × 2	28. i 34. tydzień: – stężenie kreatyniny, elektrolitów, transaminaz Każda wizyta: – gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego – rozważenie ABPM Pomiędzy wizytami: – pomiary domowe – schemat 2 × 2

*Należy rozważyć częstsze wizyty u kobiet z wyższym ryzykiem rozwoju powikłań (patrz rozdz. 5.6.2.) oraz uzależnić częstość wizyt i badań diagnostycznych od stanu klinicznego, zwłaszcza w przypadku jego zmiany; **zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia

temperatury tkanki poddanej insonacji o 2°C. To może mieć niekorzystny wpływ na rozwój embrionów i płodów w czasie organogenezy [29, 30]. 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 dopplerowskich [29]. W celu zminimalizowa-

nia ryzyka niekorzystnego oddziaływania ultradźwięków na badane tkanki *American Institute of Ultrasound in Medicine* rekomenduje utrzymanie docelowych wartości wskaźnika termicznego < 0,7 oraz minimalizowanie czasu ekspozycji, zwłaszcza przy zastosowaniu technik dopplerowskich przy badaniu płodu w pierwszym trymestrze ciąży [31]. Jednocześnie należy podkreślić,

Tabela 5.3. Zmiany w badaniu echokardiograficznym w ciąży [5]

- 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

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 pierwszym 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 [29, 32]. 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 [33]. Nowoczesne skanery do rezonansu magnetycznego 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 [34, 35].

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 pierwszym trymestrze ciąży dawką mniejszą niż 50 mGy nie jest dla płodu niebezpieczna. Należy podkreślić, że prawidłowo wykonane badanie z wykorzystaniem tomografii komputerowej okolic jamy brzusznej lub miednicy mniejszej dostarcza zwykle dawkę promieniowania jonizującego mniejszą niż 35 mGy (typowo 10–25 mGy) [36]. Należy spodziewać się mniejszej ekspozycji, gdy płód nie znajduje się bezpośrednio w działaniu wiązki promieniowania. Dla przykładu w przypadku wykonania tomografii komputerowej naczyń krążenia płucnego u kobiety ciężarnej płód jest eksponowany dawką 0,01–0,1 mGy, przy czym za dawkę promieniowania jonizującego niebezpieczną dla płodu uważa się tę przekraczającą 100 mGy [37]. Podobnie w przypadku badań mammograficznych uznano, że dawka, na jaką eksponowany jest płód podczas tego typu

diagnostyki, jest minimalna, a tym samym bezpieczna dla rozwijającego się płodu [38].

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 istotne klinicznie pytania.
- Ekspozycja na promieniowanie jonizujące wynikające z zastosowania badań radiologicznych, tomografii komputerowej lub innych technik obrazowania w medycynie nuklearnej jest o wiele niższa niż dawka powodująca uszkodzenie płodu. Jeśli ultrasonografia 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 [29].

5.5. Ocena dobrostanu płodu

Ocena dobrostanu płodu jest niezbędnym elementem opieki nad pacjentką w ciąży powikłanej NT lub PE. Nieprawidłowy, to jest wysokooporowy przepływ krwi w krążeniu maciczno-łożyskowym oraz coraz większe zapotrzebowanie płodu na tlen i substancje niezbędne do jego prawidłowego wzrostu i rozwoju wymuszają na organizmie matki generowanie coraz większych wartości ciśnienia tętniczego. Znacznie ograniczona średnica tętnic spiralnych (będąca efektem nieprawidłowej placentacji) prowadzi do stopniowego zmniejszenia zaopatrzenia w tlen płodu, co skutkuje zaburzeniami wzrostu oraz zagrożeniem jego dobrostanu. Sekwencja zmian zachodzących w organizmie płodu

w wyniku trwającego niedotlenienia jest zaprezentowana na rycinie 5.2. Istnieje co najmniej kilka uznanych metod oceny dobrostanu płodu, które mogą 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 [39]. Pomimo powszechnej opinii, że pacjentki gorzej odczuwające ruchy płodu powinny zostać poddane poszerzonej diagnostyce oraz wzmożonemu nadzorowi nad dobrostanem płodu, brak jednoznacznych doniesień, jak miałyby wyglądać i jak bardzo intensywny powinien być taki nadzór. Sugeruje się jednak codzienną ocenę ruchów płodu (nawet trzy razy dziennie po głównych posiłkach; ryc. 5.3).

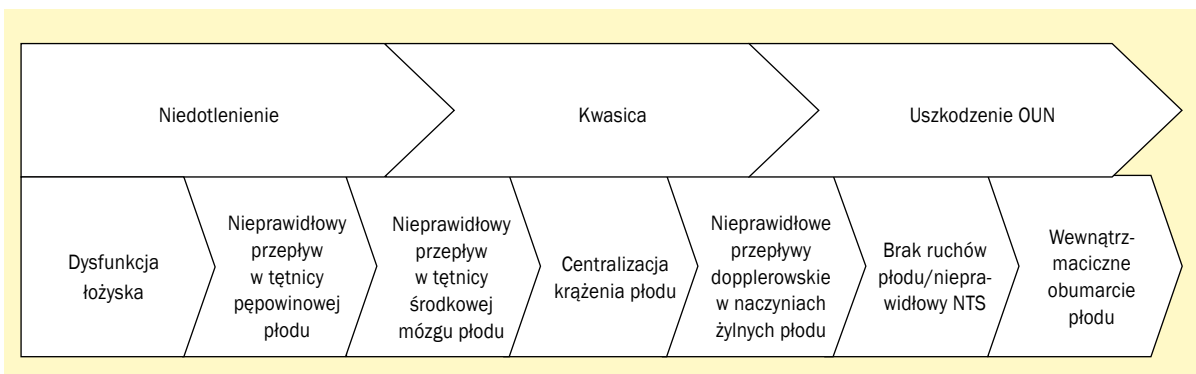
5.5.2. Monitorowanie z wykorzystaniem kardiologii (KTG)

Uznaną metodą intensywnego nadzoru nad dobrostanem płodu jest ocena kardiologiczna. Prawidłowy zapis

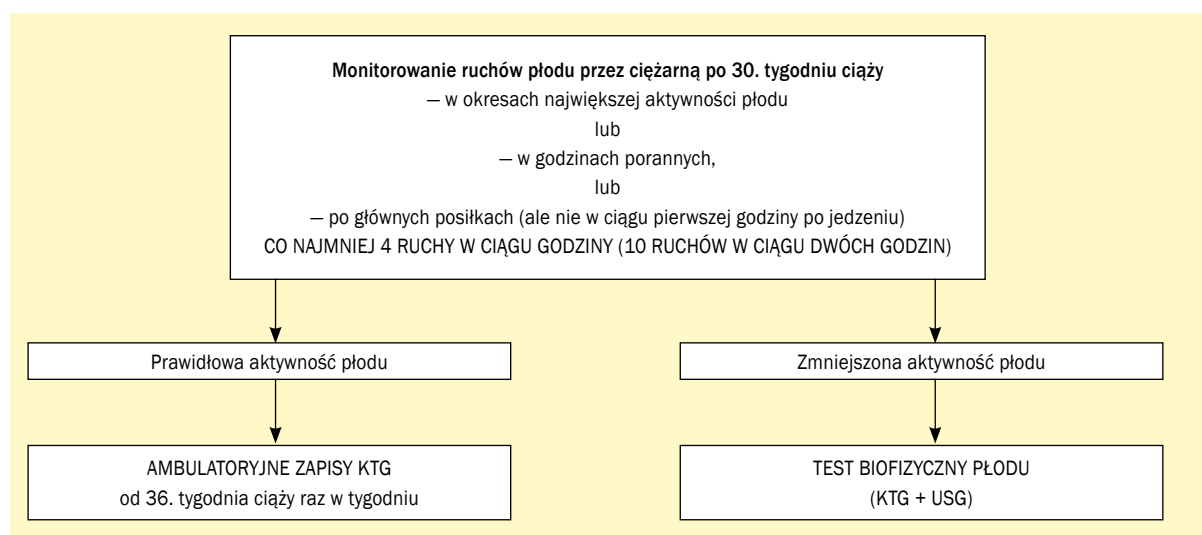
kardiologiczny wskazujący na właściwe utlenowanie ośrodkowego układu nerwowego płodu charakteryzuje się: normokardią (FHR 110–160/min), falującą oscylacją (amplituda 10–25) z co najmniej dwiema akceleracjami w ciągu 30 minut i nieobecny deceleracjami. Ocena zapisu kardiologicznego jest obarczona jednakże subiektywną interpretacją wykonującego zapis. W celu obiektywizacji zapisu nowoczesne aparaty kardiologiczne mają możliwość wykonania komputerowej analizy i pomiaru mikrooscylacji (STV, *short-term variation*) [40]. W przypadku płodów niedojrzałych za patologiczną uznaje się oscylację poniżej 3 ms.

5.5.3. Monitorowanie wzrastania płodu oraz objętości płynu owodniowego

Niezbędnym elementem oceny dobrostanu płodu jest badanie ultrasonograficzne. 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 zahamowania wzrastania płodu, które wiąże się z wysokim ryzykiem jatrogennego poro-



Rycina 5.2. Konsekwencje nieprawidłowej funkcji łożyska dla układu krążenia płodu



Rycina 5.3. Monitorowanie ruchów płodu u pacjentki z nadciśnieniem tętniczym

du przedwczesnego oraz wcześniactwa [41]. Pomiar biometrii płodu muszą mieścić się w granicach dwóch odchyłań standardowych dla danego parametru. Rozpoznanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu 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 okazać się 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, *biophysical profile*) stanowi połączenie badań ultrasonograficznego z kardiokograficznego. Opiera się na przekonaniu, że obserwacja zachowania płodu w czasie badania ultrasonograficznego i ocena poszczególnych parametrów mogą mieć lepszą wartość prognostyczną niż sam zapis KTG [42]. Sugeruje się, że łączna ocena ruchów płodu, ruchów oddechowych, 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 [43, 44]. 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 od 60 do 70% łożyskowego przepływu naczyniowego [45]. 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 [46]. 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 dopplerowskich krążenia płodu korelują z kwasicą płodową [47]. Ocena przepływów

dopplerowskich powinna być wykonywana u pacjentek z NT lub PE w zależności od wskazań.

OCENA DOBROSTANU PŁODU — ZALECENIA	
U pacjentek z NT oraz ze 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

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 prekonceptyjne, wczesne rozpoczęcie opieki oraz częste wizyty w okresie ciąży, rozwiązanie ciąży w odpowiednim czasie oraz właściwe postępowanie po porodzie.

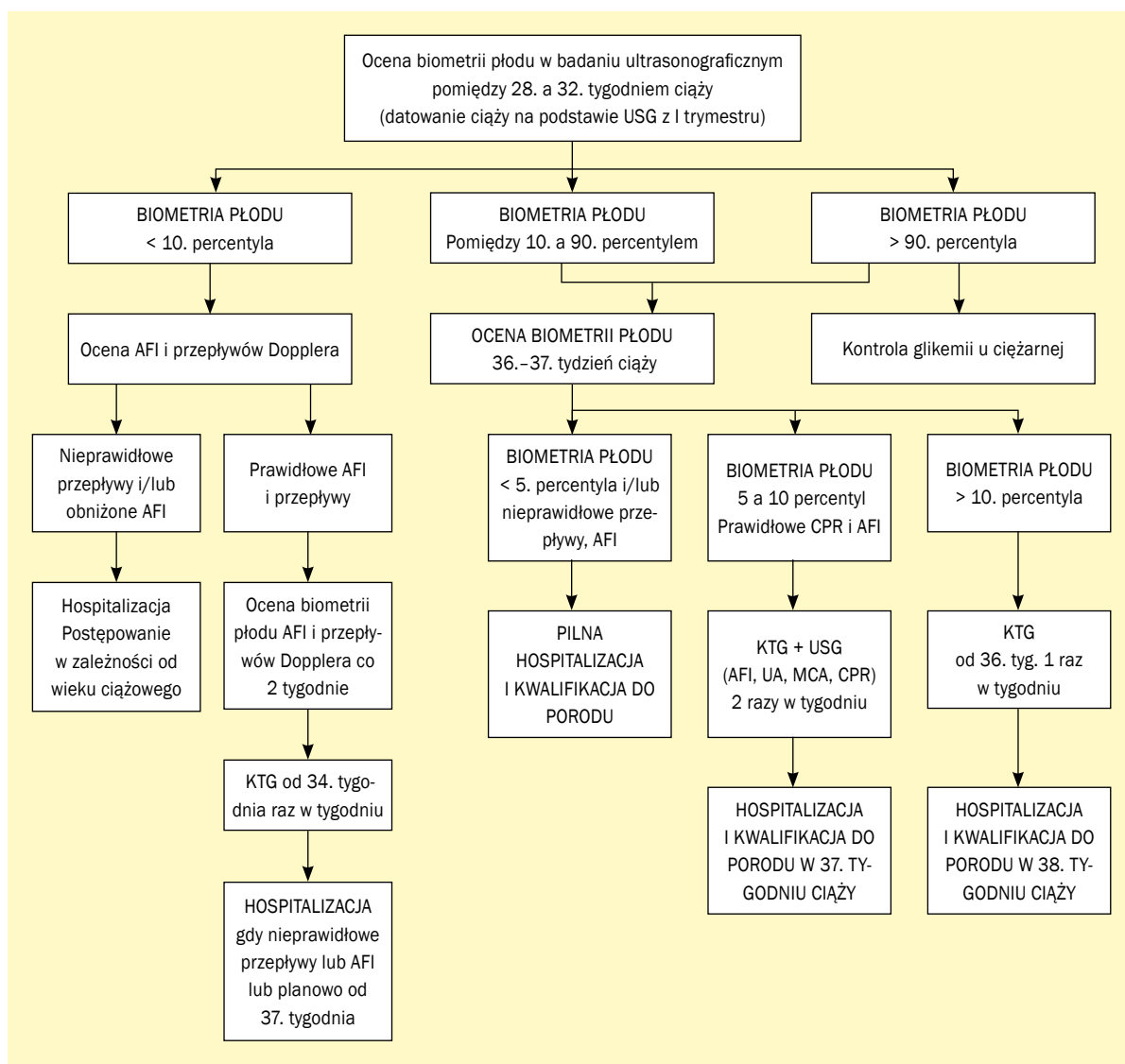
5.6.1. Opieka przed ciążą

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

Nie zaleca się zachodzenia w ciążę kobietom z nadciśnieniem tętniczym niezadowolająco kontrolowanym pomimo stosowania trzech leków hipotensyjnych oraz u kobiet z nadciśnieniem wtórnym, u których nie zastosowano leczenia przyczynowego (*patrz* 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) [6]. Na etapie planowania ciąży należy przeanalizować leczenie farmakologiczne — *patrz* rozdział 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 trzy miesiące przed planowaną ciążą [48]. Pacjentki z otyłością przed ciążą wymagają suplementacji kwasu foliowego w dawce około 800 µg dziennie [49].

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:



Rycina 5.4. Ocena dobrostanu płodu u ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym

IUGR, przedwczesne oddzielenie łożyska, wcześniactwo (w tym jatrogenne), obumarcie płodu (umieralność okołoporodowa 3–4 razy wyższa niż w ogólnej populacji ciężarnych). Przewlekłe nadciśnienie tętnicze w ciąży jest uznawane za istotny czynnik ryzyka rozwoju stanu przedzucawkowego, ale jak dotąd brak dowodów na to, że prawidłowa kontrola NT zmniejsza częstość PE nałożonego na nadciśnienie tętnicze. Nadmierne obniżanie wartości RR może być niekorzystne dla rozwoju układu naczyniowego łożyska oraz rozwoju płodu [9]. Jednocześnie stosowanie leków hipotensyjnych w leczeniu kobiet z przewlekłym NT może wiązać się 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 [50–52].

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

- nadciśnienie wtórne;
- wiek > 35 r.ż.;
- wartości RR $\geq 160/110$ mm Hg w pierwszym trymestrze;
- NT trwające pięć lat i dłużej;
- nadciśnienie leczone co najmniej dwoma lekami;
- powikłania położnicze w wywiadzie (PE, przedwczesne oddzielenie łożyska);
- choroby przewlekłe: zaburzenia czynności lewej komory serca, retinopatię, zaburzenia lipidowe, mikroangiopatię, udar mózgu, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek, schorzenia tkanki łącznej czy obecność antykoagulantu toczeniowego [13].

Kobiety w ciąży, u których stwierdza się powyższe czynniki ryzyka, są w większym stopniu narażone na

Tabela 5.4. Ocena położnicza pacjentki z nadciśnieniem przewlekłym w opiece prekoncepcyjnej

Wywiad położniczy dotyczący poprzednich ciąż	<ul style="list-style-type: none"> - PE, rzucawka lub NT wywołane ciążą - Przedwczesne oddzielenie łożyska - IUGR/wewnątrzmaciczne obumarcie płodu - Poród przedwczesny - Choroby bądź zgon noworodka
Wywiad dotyczący chorób przewlekłych	<ul style="list-style-type: none"> - NT pierwotne/wtórne - Czas trwania NT - Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: otyłość, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, choroby nerek, palenie papierosów - Występowanie chorób sercowo-naczyniowych - Występowanie powikłań narządowych NT (przerost mięśnia lewej komory, albuminuria/białkomocz, eGFR < 60 ml/min/1,73 m², retinopatia) - Stosowane leczenie farmakologiczne NT - Inne choroby przewlekłe: choroby serca i nerek, cukrzyca, choroby tarczycy, przebyte incydenty mózgowo
Zalecane badania diagnostyczne	Patrz rozdział 4.1

rozwój rzadszych powikłań zagrażających życiu: encefalopatii nadciśnieniowej, obrzęku płuc, retinopatii, krwotoku śródmózgowego czy ostrej niewydolności nerek [53]. Ryzyko wystąpienia powikłań położniczych wzrasta wraz z wiekiem pacjentki, czasem trwania nadciśnienia tętniczego, 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 [8]. Pacjentki z cukrzycą i cukrzycą powikłaną angiopatią, z przewlekłą chorobą nerek, 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 zejściem w ciążę.

Schemat opieki położniczej oraz zakres wykonywanych badań zaproponowano w tabeli 5.2. Zakończenie ciąży u kobiet z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, po wykluczeniu innych powikłań macicznych i płodowych, jest zalecane po ukończonym 38. tygodniu. Wartości RR skurczowego ≥ 160 mm Hg lub RR rozkurczowego ≥ 110 mm Hg są wskazaniem do skierowania chorej do szpitala [1, 14]. Należy je także rozważyć w przypadku wystąpienia objawów mogących wskazywać na rozwój PE (patrz 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 nadciśnienia, jak również nasilenia powikłań narządowych. Prowadzeniem ciąży u takich pacjentek powinien zajmować się specjalista w dziedzinie perinatologii we współpracy

z kardiologiem/hipertensjologiem oraz innymi specjalistami w zależności od wskazań.

PRZYGOTOWANIE I OPIEKA POŁOŻNICZA NAD CIĄŻĄ U CHOROJ Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM WYSTĘPUJĄCYM PRZED CIĄŻĄ – ZALECENIA	
Nie zaleca się zachodzenia w ciążę kobietom z NT niezadowolająco kontrolowanym pomimo stosowania trzech leków hipotensyjnych oraz u kobiet 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

5.7. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

5.7.1. Postępowanie niefarmakologiczne u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym

W okresie przed zejściem w ciążę oraz w trakcie jej trwania, a potem porodu 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 [54]. Palenie papierosów jest najczęstszym z nałogów u polskich kobiet w wieku rozrodczym i dotyczy około 30% ciężarnych [55].

Palenie papierosów w czasie ciąży negatywnie wpływa na rozwój wewnątrzmaciczny płodu między innymi w powodu działania tlenu węgla zawartego w dymie tytoniowym, który wiąże się z hemoglobina i powoduje ograniczenie dostępności tlenu dla płodu [56].

Teratogenne działanie alkoholu na rozwijający się płód zostało opisane jeszcze w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Zarówno zalecenia Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO, *International Federation of Gynecology and Obstetrics*), 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 [54, 57].

Nie zaleca się stosowania specjalnej diety w ciąży – prawidłowy sposób odżywiania opiera się na ogólnych zasadach zdrowego odżywiania dla osób dorosłych (na przykład dieta śródziemnomorska). W ciąży bardzo ważne jest stosowanie zbilansowanej, różnorodnej i zdrowej diety. Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa zaleca dietę bogatą w warzywa, owoce, rośliny strączkowe oraz produkty pełnoziarniste. Produkty pochodzenia zwierzęcego (mleko, nabiał, chude mięso), a także tłuste ryby morskie powinny być spożywane 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 [54].

Przed zajściem w ciążę należy zadbać o unormowanie masy ciała. Zapotrzebowanie energetyczne w ciąży nieznacznie wzrasta w porównaniu do okresu sprzed ciąży (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/m²) 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 [54, 58].

U dorosłej, aktywnej fizycznie osoby, ważącej około 70 kg, średnie dzienne zapotrzebowanie na wodę wynosi 2,5 l/dobę (zakres od 1,5 do 3 l, wliczając w to także 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 drugim i trzecim trymestrze zaleca się spożycie 3 l wody na dobę, a w okresie laktacji – 3,8 l/dobę. W pierwszym trymestrze zapotrzebowanie dobowe wynosi tyle co u kobiety niebędącej w ciąży, to jest 2,7 l/dobę [59].

Kobiety w ciąży nie muszą istotnie ograniczać spożycia soli kuchennej. Zaleca się im korzystanie z soli jodowanej [54].

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) [60, 61].

Kobietom z dobrze kontrolowanymi wartościami RR, regularnie uprawiającym wysiłek fizyczny przed ciążą, zaleca się kontynuowanie umiarkowanej aktywności fizycznej [2, 4, 6, 54]. 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) [61–63].

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, które powinny być stosowane również po zakończeniu ciąży [2].

5.7.2. Rozpoczęcie 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 ≥ 140 i/lub ≥ 90 mm Hg.

Wytyczne ESC z 2018 roku rekomendują wyższe wartości progowe RR do rozpoczynania terapii przy niepowikłanym NT przewlekłym w ciąży ($\geq 150/\geq 95$ mm Hg) [2], brak jednak danych w literaturze 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 ≥ 90 mm Hg. W mniejszej liczbie badań wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej – w zdecydowanej większości badań (prawie 30) jako wartość graniczną przyjęto RR skurczowe ≥ 140 mm Hg (ryc. 5.5) [64–66].

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 (*patrz* rozdział 5.8) [14].

W wytycznych ESC za stan nagły w ciąży przyjęto wartości RR $\geq 170/\geq 110$ mm Hg, jednak autorzy obecnego stanowiska uznali niższy próg RR ($\geq 160/\geq 110$ mm Hg), zgodnie z zaleceniami towarzystw ginekologicznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 5, 6, 14].

Prowadząc leczenie farmakologiczne, należy unikać zbyt intensywnego obniżenia RR, gdyż może to prowadzić do hipoperfuzji łożyska i pogorszenia dobrostanu płodu.

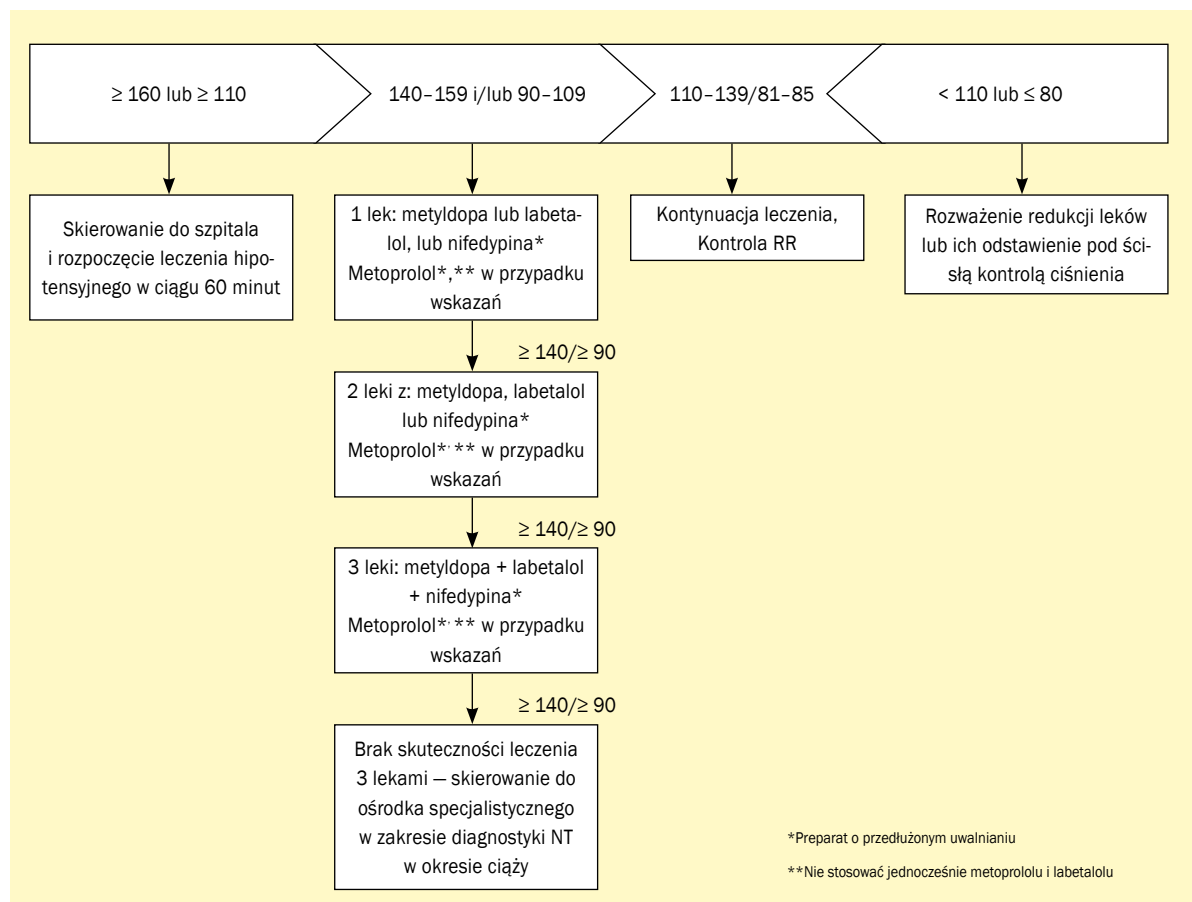
Dotąd jedynym badaniem z randomizacją oceniającym korzyści z bardziej lub mniej intensywnej kontroli RR w okresie ciąży było badanie CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*) [65]. Włączono do niego 987 kobiet w ciąży z potwierdzoną obecnością żywego płodu (14–33. tydzień) z NT przewlekłym lub wywołanym ciążą, bez białkomoczu i wartościami rozkurczowego RR w pomiarach gabinetowych 90–105 mm Hg (85–105 mm Hg, jeśli kobieta przyjmowała leki hipotensyjne) [65].

Pacjentki były losowo przydzielane do dwóch grup: 1) mniej wzmoczonej kontroli rozkurczowego RR (wartość docelowa rozkurczowego RR = 100 mm Hg) – leczenie intensyfikowano przy wartościach ≥ 105 mm Hg lub zmniejszono jego intensywność, gdy wartości < 100 mm Hg; 2) bardziej wzmoczonej kontroli rozkurczowego RR (wartość docelowa rozkurczowego RR = 85 mm Hg) – leczenie intensyfikowano przy wartościach > 85 mm Hg lub zmniejszono jego intensywność, gdy wartości ≤ 80 mm Hg [65].

Głównym celem badania było porównanie częstości utraconych ciąż lub wystąpienia powikłań u noworodka wymagających leczenia neonatologicznego powyżej

48 godzin w ciągu 28 dni od porodu. Dodatkowo punkty końcowe badania stanowiła częstość występowania poważnych powikłań u kobiety przed wypisem ze szpitala i podczas kolejnych sześciu 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 lezoną bardziej i mniej intensywnie w częstości występowania utrat ciąży / 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 do grupy z bardziej intensywną kontrolą RR (odpowiednio 40,6% i 27,5%; $p < 0,001$) [65].

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 nadciśnienia tętniczego była połączona z większą częstością porodów przedwczesnych i rozwoju zespołu HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), a także z niż-



Rycina 5.5. Zasady leczenia hipotensyjnego u kobiet w ciąży

szą masą urodzeniową dzieci. Zależność tę obserwowano jedynie w grupie z mniej intensywnie kontrolowanym rozkurczowym RR [67].

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. tygodnia) oraz z rzadszym rozwojem ciężkiego NT, zwłaszcza przed 28. tygodniem ciąży [68].

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 nadciśnienia tętniczego. Ten łączył się z wyższą częstością powikłań u matki i płodu. Intensywna kontrola RR w drugim trymestrze skutkowałą rzadszym występowaniem porodu przedwczesnego i rozwoju ciężkiego nadciśnienia tętniczego, kosztem częstszego występowania małej masy urodzeniowej. Zdaniem autorów badania bardziej intensywna kontrola RR powinna być preferowanym postępowaniem zarówno w drugim, jak i w trzecim trymestrze (badaniem nie objęto kobiet w pierwszym trymestrze ciąży) [65, 67, 68].

Biorąc pod uwagę powyższe podsumowanie, autorzy stanowiska uznali, że rozkurczowe RR powinno być obniżane u kobiet w ciąży do zakresu 81–85 mm Hg [65, 67, 68]. Brak jest jednak badań oceniających optymalny zakres skurczowego RR. Najnowsze wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa do Badań Nadciśnienia w Ciąży (ISSHP, *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) zalecają obniżanie skurczowego RR do wartości 110–139 mm Hg [1]. 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 wzmocnienie leczenia NT.

Należy zaznaczyć, że powyższe wartości docelowe dotyczą przede wszystkim drugiego i trzeciego trymestru. Autorzy stanowiska uznali jednak, że powinny one obowiązywać także w okresie pierwszego trymestru. Nie wiele jest prac oceniających wpływ leczenia nadciśnienia

tętniczego dotyczące tego okresu. Nzelu i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie na grupie 586 ciężarnych kobiet z przewlekłym NT. Na początku ciąży (mediana: 10. tydzień ciąży) wyodrębniono trzy 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 3. grupie częściej występowało ciężkie nadciśnienie tętnicze, wczesny PE (< 37 tyg. ciąży) oraz IUGR – w porównaniu do grupy 1. W 2. grupie częstość powikłań była nieistotnie wyższa niż w 1. grupie i niższa niż w 3. grupie [69]. Z kolei w analizie niemieckiego rejestru danych medycznych wykazano, że stosowanie metyldopy w pierwszym 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 [70]. Wyniki obu analiz wskazują, że konieczność stosowania leczenia hipotensyjnego w pierwszym trymestrze (w trakcie którego 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 pierwszym trymestrze można rozważyć obniżanie RR do powyżej przedstawionych wartości. Należy jednak uwzględnić, że fizjologicznie w pierwszym trymestrze ciąży dochodzi do obniżenia RR, także u pacjentek z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym. 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).

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 osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia. W okresie pierwszych dwóch dekad 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, brakiem interwencji, jak i innymi lekami hipotensyjnymi (także pomiędzy sobą), które były przedmiotem mniejszej liczby analiz. Metoprolol, werapamil i klonidynę oceniono odpowiednio w czterech, czterech i trzech badaniach. Stosowano 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 do innych leków hipotensyjnych uzasadnia preferowanie tych trzech leków w terapii NT w okresie ciąży (ryc. 5.5) [14, 64–66].

Metyldopa, lek działający ośrodkowo (alfa-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 siedmioletniej obserwacji [71]. Może być stosowana od pierwszego trymestru ciąży [70]. Czynniki ograniczającymi 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 między innymi retencję sodu i wody, suchość 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.) [14].

Labetalol to adrenolityk blokujący jednocześnie receptory beta-1-, beta2- oraz alfa-adrenolityczne (nie wykazujący własnej aktywności sympatykomimetycznej i niekardioselektywny). Uznaje się go za skuteczny hipotensyjny i bezpieczny w ciąży. Był też stosowany jako zalecany lek pierwszego wyboru w badaniu CHIPS [65, 72, 73]. Rekomendacje towarzystw naukowych zgodnie uznają labetalol, obok metyldopy i nifedypiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu, za lek pierwszego wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego w ciąży [2, 4, 9]. Dawkowanie: 100 mg 2 razy dziennie, do 800 mg/dobę (maksymalnie 1200 mg/24 godz. w 2–4 dawkach podzielonych p.o.). Należy podkreślić, że stosowanie tego leku może wiązać się z ryzykiem bradykardii u matki i płodu i nie powinien być stosowany u kobiet z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, blokiem przedsionkowo-komorowym wyższego stopnia i z astmą [14].

Podkreśla się, że stosowanie wszystkich **beta-adrenolityków** w ciąży (w tym labetalolu) może wiązać się z ryzykiem bradykardii, hipoglikemii oraz IUGR (zwłaszcza stosowanie w pierwszym trymestrze ciąży) [74–77]. 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, na przykład metoprolol [2]. Spośród czterech badań oceniających terapię metoprololem kobiet z nadciśnieniem tętniczym w ciąży w trzech stosowano winian, w jednym bursztynian metoprololu [64, 66]. 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/kołataniem 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 w ciąży mają korzystny profil bezpieczeństwa – są aktualnie wymieniane jako leki pierwszej klasy wskazań u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym [2, 4, 67]. Spośród antagonistów wapnia najczęściej stosowanym i badanym lekiem u kobiet w ciąży była **nifedypina** o przedłużonym uwalnianiu [78–80]. Terapie innymi dihydropirydynowymi pochodnymi antagonistami wapnia – nikardypiną [81], amlodypiną [82], nitrendypiną [83, 84] czy isradypiną [85] – ograniczały się do pojedynczych badań lub były stosowane u małej liczby kobiety w analizach baz danych [86, 87], wobec czego wnioskowanie o ich bezpieczeństwie 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 stosunku 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 jako leki zalecane rekomendują antagonistów wapnia, ale w szczegółowym omówieniu zaleceń wskazują, że „najwięcej dowodów [w aspekcie bezpieczeństwa] dotyczy nifedypiny” [2]. Podanie łączne antagonistów wapnia z siarczanem magnezu z uwagi na potencjalny synergizm może być związane z istotnym obniżeniem RR [88]. Zalecane dawkowanie nifedypiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu to 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 [89, 90]. Brak wystarczających danych o jego wpływie na rokowanie matek i dobrostan płodu, podnosi się jednak możliwość działania tokolitycznego i interakcji z siarczanem magnezu [88]. Werapamil wymieniany jest przez autorów wytycznych ESC jako lek względnie bezpieczny u ciężarnych, choć przeznaczony przede wszystkim do terapii i profilaktyki zaburzeń rytmu serca [4]. 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 leki te nie są tolerowane, można rozważyć leczenie metoprololem albo werapamilem. Nie należy łączyć labetalolu z metoprololem lub werapamilem, a także metoprololu z werapamilem.

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 alfa-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 [14].

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 toczniopochodna, kołatania serca, bóle głowy oraz zaczerwienienie skóry twarzy. Lek jest niedostępny w Polsce [1–8].

Mechanizm działania **alfa-adrenolityków** polega na blokowaniu receptorów alfa- adrenergicznych zlokalizowanych w ścianie naczyń krwionośnych. Poszczególne preparaty cechują się różną selektywnością wobec receptorów alfa-1 i alfa-2. Leki te są dość dobrze tolerowane. Jednym preparatem z tej grupy, którego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania oceniono w badaniach, jest prazosyna [64, 66]. Do najczęstszych działań niepożądanych należy hipotonia ortostatyczna, szczególnie po podaniu pierwszej dawki.

Z uwagi na wykazaną teratogenność inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II są przeciwwskazane w okresie ciąży [75, 91–93]. Zalecenie to również obejmuje inhibitory reniny i antagonistów receptora angiotensyny II/inhibitory neprylizyny [2, 75]. Także diltazem 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 [75]. 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 rozdziale 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 (<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index>). W załączniku 2 przedstawiono instrukcję wypełniania wniosku.

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 [94]. Jak przedstawiono na rycinie 5.5 w przypadku nieskuteczności monoterapii należy stosować leczenie skojarzone za pomocą dwóch, a następnie trzech leków (preferowane kojarzenie metyldopy, labetalolu i nifedypiny o przedłużonym uwalnianiu). W okresie ciąży nie wyróżnia się klasycznej definicji opornego nad-

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 drugim i trzecim trymestrze zaleca się spożycie 3 l/dobę wody, a w okresie laktacji 3,8 l/dobę. W pierwszym trymestrze zaleca się spożywanie 2,7 l/dobę	Poziom C
W czasie ciąży zaleca się stosowanie zdrowej, zbilansowanej i różnorodnej diety	Poziom C
U kobiet regularnie uprawiających 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 ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowego ≥ 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 ≥ 160 mm Hg i/lub ≥ 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

ciśnienia tętniczego. Brak skuteczności leczenia trzema lekami hipotensyjnymi należy zweryfikować pomiarami ciśnienia tętniczego 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 RR ze wskazań nagłych

Leczenie nadciśnienia tętniczego 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 [1, 2, 4, 8, 95]. Opracowanie uniwersalnych zaleceń utrudnia brak dużych, wieloośrodkowych badań z randomizacją w grupie ciężarnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Przedstawione zasady postępowania opierają się na analizie dostępnych badań i wytycznych [1, 2, 4, 8, 9, 95].

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

- Właściwie przeprowadzony pomiar RR krwi (*patrz* rozdz. 5.1).
- Skierowanie do szpitala przy ciśnieniu skurczowym ≥ 160 mmHg i/lub rozkurczowym ≥ 110 mm Hg oraz w przypadku rzucawki lub objawów PE (*patrz* rozdz. 6.2.3) nawet przy niższych wartościach ciśnienia krwi [1].
- Niezależnie od współistniejących powikłań NT w ciąży wartość ciśnienia krwi $\geq 160/110$ 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 ściśle monitorowanie wartości RR (obniżone wartości RR nie powinny być powodem odroczenia hospitalizacji).
- Obniżanie ciśnienia krwi powinno być monitorowane, optymalnie za pomocą bezpośredniego pomiaru ciśnienia krwi z tętnicy. Leczenie hipotensyjne ze wskazań nagłych należy tak prowadzić, aby uzyskać w ciągu minut/godzin redukcję średniego ciśnienia tętniczego nie większą niż 25%, a następnie dalsze obniżanie ciśnienia krwi do $< 160/110$ mm Hg w ciągu kilku godzin [8]. Zbyt szybkie obniżanie ciśnienia krwi może być powodem poważnych powikłań u matki i płodu. W leczeniu NT ze wskazań pilnych (*hypertensive urgencies*) obniżenie ciśnienia krwi uzyskuje się w ciągu godzin/dni.

- Celem intensywnej terapii hipotensyjnej u kobiet z ciężkim NT jest uzyskanie wartości RR $< 160/110$ mm Hg [8]. Po uzyskaniu stabilizacji wartości RR należy wdrożyć przewlekłe leczenie farmakologiczne preparatami doustnymi, mając na celu uzyskanie docelowych wartości RR dla leczenia przewlekłego ($110\text{--}140$ mm Hg/ $80\text{--}85$ mm Hg) w ciągu kilku kolejnych dni (*patrz* rozdz. 5.7).
- Po obniżeniu rozkurczowego ciśnienia krwi do wartości < 80 mm Hg należy zredukować dawki leków hipotensyjnych lub całkowicie odstawić leczenie hipotensyjne [1].
- W trakcie leczenia hipotensyjnego ze wskazań nagłych należy ściśle monitorować funkcje życiowe u matki i płodu. U kobiety, oprócz pomiaru ciśnienia krwi, 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 [96]. 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

OBNIŻANIE RR 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 ≥ 160 i/lub rozkurczowego RR ≥ 110 mm Hg	Poziom C
Zaleca się skierowanie do szpitala u kobiet ciężarnych z PE lub objawami PE niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego	Poziom C
Leki zalecane w ciąży do leczenia NT ze wskazań nagłych to: labetalol i.v., nifedypina p.o. i hydralazyna i.v.	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 obniżanie ciśnienia krwi do $< 160/110$ mm Hg w ciągu godzin	Poziom C
Zarówno postać doustna, jak i doustna labetalolu nie jest zarejestrowana w Polsce. Lek jest dostępny tylko na import docelowy. Zalecamy wcześniejsze zabezpieczenie leku na doraźne potrzeby oddziału, na przykład w ilości niezbędnej do leczenia 1–2 chorych	Poziom C

Tabela 5.5. Leki stosowane w leczeniu NT 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 [*] i.v. (2, 4, 95)	Szybki początek działania. Należy unikać u kobiet z astmą lub niewydolnością serca. Może powodować bradykardię u noworodka	A
Hydralazyna [*] i.v. (2, 4, 8, 95)	Więcej objawów ubocznych niż przy labetalolu i innych lekach hipotensyjnych. Ryzyko tachykardii i nieprzewidywalnej hipotonii matki. Według zaleceń ESC nie powinna być lekiem z wyboru, jednak jest powszechnie stosowana w przypadku niedostatecznego obniżenia RR przez inne leki. Wielu ginekologów akceptuje profil bezpieczeństwa leku. Zalecana u kobiet z bradykardią (HR < 60/min). Unikać w przypadku utrzymujących się bólów głowy	A
Nifedypina p.o. (2, 4, 8, 95)	Stosowana przy braku dostępu żylnego. Szybko się uwalnia z doustnej formy podania. Może powodować poważne objawy uboczne w przypadku jednoczesnego podania z siarczanem magnezu. Unikać w przypadku tachykardii	A
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, ewentualne znieczulenia ogólnego lub ogólnego stanu matki		
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		
Leki	Charakterystyka, szczególne wskazania, przeciwwskazania, objawy uboczne, ograniczenia	Poziom
Nitrogliceryna i.v. (2, 4, 8)	Przy współistniejącym obrzęku płuc	B
Labetalol [*] p.o. (95, 96)	Przeciwwskazania jak dla postaci doustnej. Przed uzyskaniem dostępu żylnego lub z powodu jego braku można jako pierwszy podać lek doustny. Dawkowanie w tab. 5.6.	B
Urapidil i.v. (2)	Działa natychmiast, a po zaprzestaniu podawania szybko ustępuje jego działanie. Nie powoduje odruchowej tachykardii, nie zwiększa ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie powoduje efektu „z odbicia”. Na podstawie kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych nie stwierdzono istotnych przeciwwskazań do stosowania leku	
Nitrorusydok sodu [*] i.v. (2, 4, 95)	Nawracające NT z wysokimi wartościami RR. Lek ostatniego wyboru. Ryzyko zatrucia cyjankami i tiocjankami	B

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

- również niezbędne i stanowi kolejny ważny czynnik w podejmowaniu decyzji i o rozwiązaniu ciąży (patrz rozdz. 6.3).
- Leki hipotensyjne stosowane w leczeniu ciężkiego NT (tab. 5.5 i 5.6) charakteryzuje:
 - duża skuteczność i szybkość obniżania ciśnienia krwi;
 - 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 protokołów dokumentujący podjęte działania i ich efekty.
 - Podawanie siarczanu magnezu jako leku neuroprotektoryjnego (przed 32. tygodniem ciąży) według wskazań zestawionych w tabeli 5.7.
 - Możliwość natychmiastowego rozwiązania ciąży w wybranych sytuacjach (patrz rozdział 6.3).
 - Zapewnienie możliwości leczenia powikłań wielonarządowych, optymalnie przez interdyscyplinarny zespół lekarzy w składzie, którego oprócz ginekologa-położnika powinien znajdować się kardiolog, hipertensjolog, anesteziolog, neonatolog ewentualnie 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 [8].
 - W celu uniknięcia obrzęku płuc w PE podaż płynów podawanych dożylnie i doustnie powinna być ograniczona [8].

Tabela 5.6. Charakterystyka i dawkowanie leków hipotensyjnych mających zastosowanie w leczeniu NT 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>			100–400 mg 2–3 × na dobę, maks. 1200 mg/dobę. Niektórzy eksperci zalecają pierwszą dawkę 200 mg 2 × na dobę. Przy braku dostępu żylnego można podać 200 mg <i>p.o.</i> Jeżeli brak efektu hipotensyjnego po 30 min, to kolejna dawka 200 mg. 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. Powtarzane dawki do maks. 200 mg w odstępach 10 min. Podawanie <i>i.v.</i> leku można kontynuować jako wlew
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
Urapidil <i>i.v.</i>	3–5 min	4–6 godz.	Powolne wstrzyknięcie dożylnie 10–50 mg <i>i.v.</i> maksymalnie do 100 mg/dobę lub wlew dożylny (kroplówka lub pompa infuzyjna); zalecana dawka początkowa maks. 2 mg/min, dawka podtrzymująca średnio 9 mg/godz. Praktycznym i relatywnie bezpiecznym sposobem wydaje się podawanie leku z użyciem pompy infuzyjnej ze stopniową modyfikacją dawki w zależności od RR. Maksymalne stężenie leku w roztworze 4 mg/ml. Szczegółowe sposoby podawania i rozcieńczenia w zależności od sytuacji klinicznej w ChPL

Tabela 5.7. Podawanie siarczanu magnezu

Podawanie siarczanu magnezu w PE w szczególnych sytuacjach klinicznych wg zaleceń FSH [9]	Poziom
Zaleca się podanie <i>i.v.</i> MgSO ₄ 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. tygodniem	C
Obecny protokół dawkowania MgSO ₄ <i>i.v.</i> to podanie w formie wstrzyknięcia 4 g leku, a następnie ciągły wlew 1 g/godz. do czasu porodu, maksymalnie przez 24 godz. Siarczan magnezu 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	

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 stanu przedrzucawkowego. 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 reakcją zapalną oraz koagulopatię u ciężarnej. Najczęściej uznaje się jednak, że wystąpienie PE wiąże się z nieprawidłową implantacją trofoblastu, która w warunkach fizjologicznych prowadzi do remodelingu tętnic spiralnych [97]. 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 [98]. Średnica tętnic spiralnych wzrasta kilkukrotnie w porównaniu do stanu sprzed ciąży. Powstawanie krążenia maciczo-łożyskowego zapewnia prawidłową perfuzję przestrzeni międzykosmkowej. 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 jest o połowę zredukowana w porównaniu do ciąży o prawidłowym przebiegu [99]. Prowadzi to między innymi 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 preeklampsji mają zatem miejsce w okresie bardzo wczesnej ciąży. W takich sytuacjach w pierwszym trymestrze ciąży rozwija się pozornie prawidłowo i nie ma jednoznacznego objawu sugerującego 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, *vascular endothelial growth factor*), czynnik wzrostu łożyska (PIGF, *placental growth factor*) i transformujący czynnik wzrostu typu B (TGF- β , *transforming growth factor* β). Do czynników antyangiogennych należą natomiast: sFlt-1 i endogлина – rozpuszczalny receptor dla TGF- β (sEng). W PE – w wyniku zarówno niedotlenienia, jak i stresu oksydacyjnego – dochodzi do zmniejszonej produkcji czynników naczyniorozszerzających VEGF i PIGF oraz do zwiększonego uwalniania ich antagonistów sFlt-1 i sEng [100]. Zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami naczynioskurczowymi i naczyniorozkurczowymi oraz późniejsza stymulacja reakcji zapalnej są w głównej mierze odpowiedzialne za wzrost ciśnienia tętniczego. W surowicy krwi kobiet z PE zmniejszone jest stężenie białka PAPP-A (*pregnancy associated plasma protein*) [101]. 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 ciśnienia tętniczego, pojawienie się białkomoczu oraz stymulację cytokin zapalnych. Ze względu na czas wystąpienia, przebieg kliniczny i rokowanie dla płodu wyróżnia się dwie zasadnicze postaci PE – wczesną i późną. W ~10% przypadków jest to wczesna postać rozwijająca się przed 34. tygodniem ciąży, której często towarzyszy zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu z objawami przewlekłego niedotlenienia, mogącego prowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia. Wczesny PE charakteryzuje się również dużą dynamiką wzrostu ciśnienia tętniczego,

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 przedzucawkowego

6.2.1. Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego

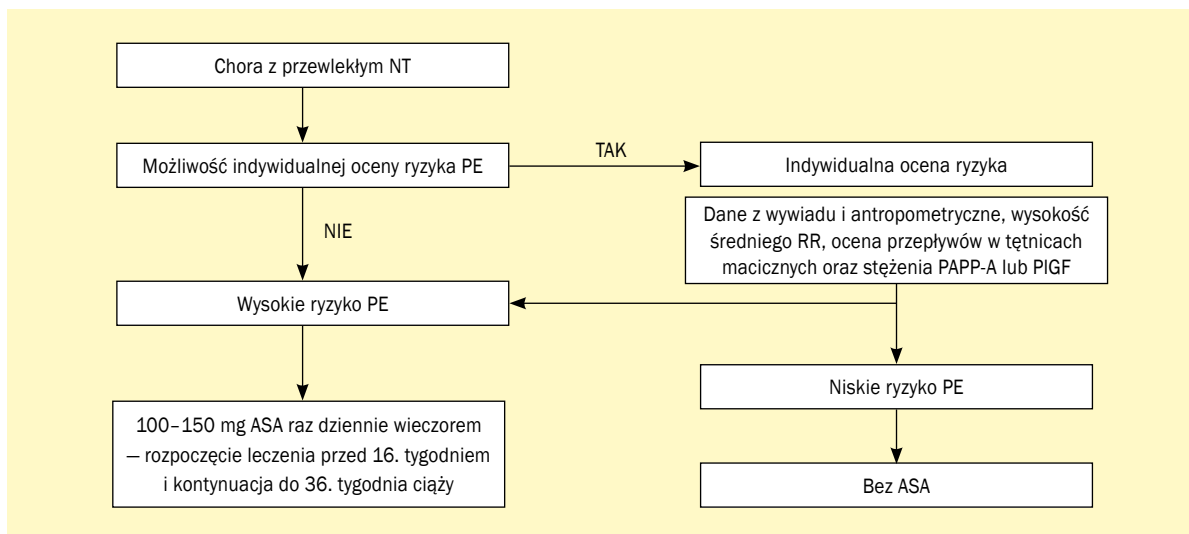
Obecny stan wiedzy medycznej pozwala na wyodrębnienie grupy kobiet wysoce zagrożonych wystąpieniem PE. Znanych jest wiele czynników, które mogą modyfikować wystąpienie PE. Ich podział ze względu na stopień ryzyka przedstawiono w tabeli 6.1 [2].

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 preeklampsji w późniejszym etapie ciąży. Obecnie badania przesiewowe opierają się na połączeniu danych z wywiadu medycznego, metod biofizycznych [badanie ultrasonograficzne oraz ocena średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) (rozkurczowe RR + $\frac{1}{3}$ różnicy pomiędzy skurczowym a rozkurczowym); pomiar RR na obydwu kończynach górnych jednocześnie – według rekomendacji Fundacji Medycyny Płodu (FMF, *Fetal Medicine Foundation*)] oraz metod biochemicznych (markery z surowicy krwi kobiet ciężarnych) (ryc. 6.1) [102, 103].

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 pierwszym trymestrze ciąży w czasie badania USG (między 11⁺⁰–13⁺⁶ tygodniem ciąży). Ocenia się wówczas

Tabela 6.1. Czynniki ryzyka stanu przedzucawkowego

Czynniki ryzyka wystąpienia PE	
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 ² sprzed ciąży	Zespół antyfosfolipidowy
Matka pacjentki miała PE	Cukrzyca typu 1 lub 2
Ciąża wielopłodowa	NT przewlekłe



Rycina 6.1. Ocena ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego

wskaźnik pulsacji przepływu krwi (PI, *pulsatility index*) w prawej i lewej tętnicy macicznej. Za jedną z przyczyn PE uważa się nieprawidłową perfuzję łożyska, co ma swoje odzwierciedlenie we wzroście średnich wartości wskaźnika pulsacji w tętnicach macicznych. Do określenia wartości współczynnika pulsacji niezbędne jest wyznaczenie maksymalnej prędkości skurczowej (S), maksymalnej prędkości rozkurczowej (D) oraz średniej prędkości przepływu (V_{sr}). Współczynnik pulsacji 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, należy uznać, że jest to objaw nieprawidłowego krążenia łożyskowego, czego konsekwencją jest nieprawidłowa perfuzja łożyska i późniejszy rozwój preeklampsji. Zasadność oceny wskaźnika PI w tętnicach macicznych potwierdzono w obszernych metaanalizach, które obejmowały niejednokrotnie grupy powyżej 50 tysięcy pacjentek [104–106]. 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 [107–109]. Wartości wskaźnika pulsacji 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/preeclampsia>). Do przeprowadzenia wyliczenia niezbędne jest także zastosowanie parametrów biochemicznych, w tym przede wszystkim stężenie w osoczu PIGF [110]. Wynikiem kalkulacji jest wartość liczbowo określająca dane ryzyko dla konkretnej pacjentki i jej płodu. Kalkulator FMF pozwala także na oszacowanie ryzyka wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania.

Zwykle 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 PIGF pozwalają na identyfikację 95% przypadków wczesnej preeklampsji przy odsetku wyników fałszywie dodatnich sięgającym 10% [111]. 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 stanu przedzucawkowego w drugim trymestrze ciąży (między 19. a 24. tygodniem ciąży) brano pod uwagę rodność, wskaźnik PI przepływu w tętnicach macicznych, MAP, stężenie w osoczu PIGF oraz rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej 1 (sFlt-1) [112]. Wykazano, że sFlt-1 wiąże PLGF, VEGF-B oraz VEGF z bardzo dużym powinowactwem. W ciąży o przebiegu fizjologicznym PIGF i sFlt-1 warunkują prawidłowy rozwój łożyska. Wykazano także, że w PE od drugiego trymestru zaczyna wzrastać stężenie sFlt-1 oraz od końca pierwszego trymestru zaczyna się obniżać stężenie PIGF [113]. Co ważne, spadek stężenia łożyskowego czynnika wzrostu oraz wzrost stężenia sFlt-1 wyprzedzają objawy kliniczne PE aż o pięć tygodni. Bardzo przydatnym parametrem w przewidywaniu wystąpienia stanu przedzucawkowego jest także iloraz sFlt-1/PIGF oceniony pomiędzy 20. a 35. tygodniem ciąży. W ciągu następnych czterech tygodni PE wystąpiło u 80% kobiet z dodatnim wynikiem badania i tylko u 7% z wynikiem ujemnym [113, 114]. Przy wartościach oznaczenia sFlt-1/PIGF < 38 można praktycznie wykluczyć wystąpienie PE w czasie siedmiu dni od badania [115, 116].

6.2.2. Profilaktyka stanu przedrzucawkowego

Wyodrębnienie grupy zwiększonego ryzyka rozwoju nadciśnienia już na początku ciąży, jeszcze wiele tygodni przed pojawieniem się objawów klinicznych, pozwala na wdrożenie profilaktyki. Metaanalizy szeregu badań z randomizacją pokazały, że przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego rozpoczęte przed 16. tygodniem ciąży, czyli przed zakończeniem procesu przekształcania tętnic spiralnych macicy, bardzo istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia preeklampsji [117, 118]. Opublikowano także wyniki wieloośrodkowego badania ASPRE (*Aspirin vs Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia*), które potwierdziły skuteczność ASA w redukcji liczby pacjentek, u których doszło do PE < 34 tygodni o 80% i < 37 tygodni o 63% [119]. Pomimo że nie do końca poznany jest mechanizm działania ASA, to bierze się pod uwagę jego bezpośredni wpływ na apoptozę i proliferację komórek trofoblastu oraz działanie antyagregacyjne i przeciwzkrzepowe w prewencji zawałów łożyska. Ze względu na wysoki odsetek (sięgający nawet 30%) kobiet ciężarnych opornych na działanie kwasu acetylosalicylowego w dawce poniżej 100 mg zaleca się stosowanie ASA w dawce 100–150 mg w godzinach wieczornych [120]. Bez wątplenia najdoskonalszą metodą profilaktyki jest włączenie kwasu acetylosalicylowego 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 co najmniej jednym czynnikiem wysokiego ryzyka lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka umiarkowanego (tab. 6.1).

6.2.3. Rozpoznanie stanu przedrzucawkowego

Stan przedrzucawkowy to zespół objawów pojawiający się po skończonym 20. tygodniu ciąży, podczas porodu lub w połogu. Polega na pojawieniu się NT i białkomoczu

lub NT oraz dysfunkcji narządów wewnętrznych (wówczas białkomocz nie musi wystąpić). Kryteria rozpoznania stanu przedrzucawkowego przedstawiono w tabeli 6.2. W PE, przeciwnie do ciąży fizjologicznej, dochodzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej przy jednoczesnym wysokim ciśnieniu tętniczym 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 zbiorce moczu. U kobiet z przewlekłym NT wzrost wartości RR nie wystarcza do rozpoznania PE. Kryteria nałożonego stanu przedrzucawkowego 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 drugiej połowie ciąży albo pojawienie się objawów klinicznych (występujące w PE zestawiono w tab. 6.3).

PROFILAKTYKA STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO U CIĘŻARNYCH KOBIEC Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM — ZALECENIA

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

Tabela 6.2. Kryteria rozpoznania stanu przedrzucawkowego wg ISSHP [1]

Stan przedrzucawkowy to nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą, któremu towarzyszy co najmniej jedna z poniższych sytuacji klinicznych, do której rozwoju doszło \geq 20. tygodnia ciąży*:
Białkomocz (ocena ilościowa – tab. 4.1)
Ostre uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy \geq 1 mg/dl; 90 μ mol/l)
Powikłania wątrobowe (podwyższona aktywność transaminaz, np. AspAT lub AIAT >40 IU/l) z lub bez dolegliwości bólowych w prawym górnym kwadrancie lub nadbrzuszu
Powikłania hematologiczne (liczba płytek krwi < 150 000/ μ l, DIC, hemoliza)
Powikłania neurologiczne (np. rzucawka, zaburzenia stanu psychicznego, zaniewidzenie, udar, skurcz kloniczny, silne bóle głowy i utrzymujące się mroczki)
Objawy zagrożenia dobrostanu płodu (zahamowanie wzrastania płodu, nieprawidłowy przepływ w tętnicy pępowinowej w badaniu dopplerowskim lub wewnątrzmaciczne obumarcie płodu)

*U kobiet z przewlekłym NT kryteria nałożonego PE to pojawienie się białkomoczu lub stwierdzenie dysfunkcji narządów (kryteria powyżej) po 20. tygodniu 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 dla rozpoznania nałożonego PE

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

W ciąży prawidłowej w układzie krążenia u 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 prowadzących do obniżenia ciśnienia tętniczego są związane głównie ze zwiększeniem aktywności śródbłonna i wydzielaniem substancji naczynioworozkurczowych. Niestety prawie u co dziesiątej ciężarnej dochodzi do zaburzenia tych procesów adaptacyjnych i rozwoju NT zazwyczaj w drugiej połowie ciąży [121]. W rzadkich przypadkach patologicznego rozrostu trofoblastu pod postacią ciążowej choroby trofoblastycznej do wywołania nadciśnienia dochodzi już w pierwszej połowie ciąży [122]. 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 [121].

Najcięższą postacią nadciśnienia w ciąży jest stan przedrzucawkowy, który występuje u około 2% ciężarnych [121]. 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 zagrażającymi bezpośrednio życiu zaburzeniami w ośrodkowym układzie nerwowym: udarem mózgu i drgawkami. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą wiąże się również z wystąpieniem innych ciężkich powikłań takich jak: zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), uszkodzenia wątroby i hemolizy pod postacią zespołu HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*) czy przedwczesnego oddzielenia łożyska.

Tabela 6.3. Objawy kliniczne występujące w PE

Bóle głowy
Zaburzenia widzenia
Nudności i wymioty
Bóle w nadbrzuszu
Skąpomocz
Wzrastająca aktywność enzymów wątrobowych
Wzrastające stężenie kreatyniny
Małopłytkowość
Nieprawidłowości w zapisach kardiologicznych oraz nieprawidłowe spektrum przepływów w naczyniach łożyskowo-płodowych

Ze względu na czas wystąpienia, przebieg kliniczny i rokowanie dla płodu wyróżnia się dwie zasadnicze postaci 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, mogącego prowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia [123]. Wczesny stan przedrzucawkowy 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 [121]. 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 [123].

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 ich ponownym wystąpieniem w kolejnej ciąży. Grozi im również zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w następnych latach życia.

Do manifestacji objawów chorobowych nadciśnienia tętniczego dochodzi najczęściej w drugiej 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 ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowego RR ≥ 110 mm Hg niezwłocznie skierować pacjentkę do szpitala;
- prowadzić kontrolę RR w pomiarach domowych – dwa pomiary rano i dwa pomiary wieczorem (tab. 5.1);
- wykonać badania biochemiczne krwi i moczu ciężarnej (tab. 5.2);
- wykonać badania ultrasonograficzne 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 alfa-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 (patrz rozdział 5.7.4) [124, 125]. Nie należy stosować diuretyków w leczeniu stanu przedzucawkowego ani nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą ze względu na zwiększone ryzyko oddzielenia łożyska. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) są przeciwskazane w ciąży [126, 127]. Nie zaleca się stosowania atenololu w ciąży ze względu na opisany niekorzystny wpływ na wzrost płodu [128].

W warunkach ambulatoryjnych pacjentki z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą powinny odbywać wizyty położnicze co najmniej co 2–4 tygodnie. W czasie wizyt konieczna jest ocena ciśnienia tętniczego, 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 cztery 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 nadciśnieniem 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 kardiologicznych 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 [129].

6.3.2. Postępowanie w stanie przedzucawkowym

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

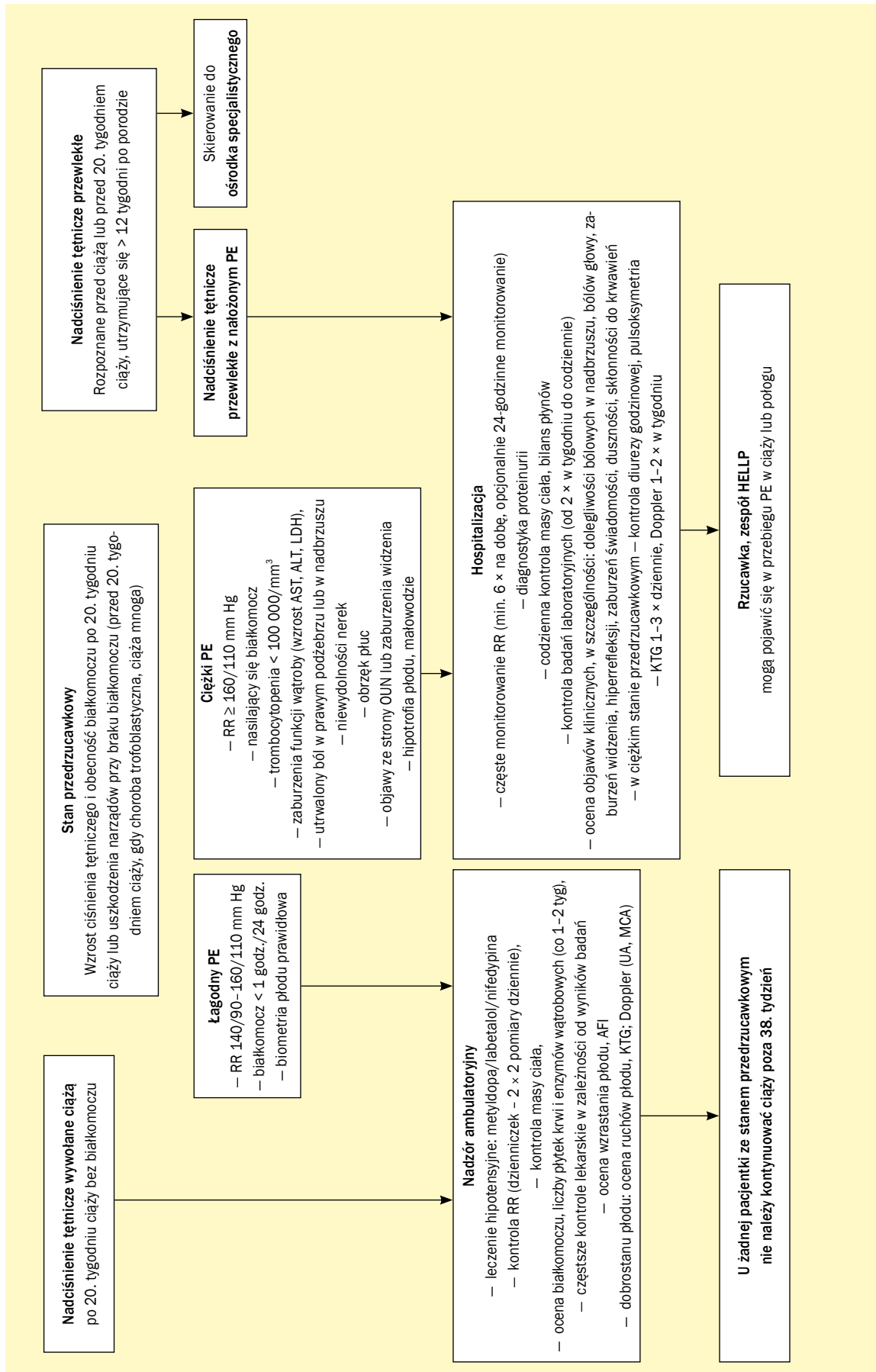
- monitorowania stanu ciężarnej poprzez:
 - kontrolę RR co najmniej cztery razy dziennie;

- monitorowanie dobowej diurezy i białkomoczu;
- zwrócenie uwagi na występowanie: bólów głowy, zaburzeń widzenia, bólów w nadbrzuszu, nudności i wymiotów;
- kontrolę parametrów krwi co najmniej dwa razy w tygodniu: płytek krwi, enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny w osoczu;
- uzyskania wartości RR < 160/110 mm Hg [8] 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 (patrz rozdz. 5.7);
- wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych przy białkomoczu dobowym > 3,5 g;
- zastosowania dożylnego wlewu z siarczanu magnezu w postępowaniu zapobiegającym wystąpieniu rzucawki oraz neuroprotekcji u płodu w przypadku porodu przed 32. tygodniem ciąży [130, 131];
- 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 [132];
- monitorowania stanu płodu poprzez:
 - codzienną ocenę ruchów płodu przez matkę;
 - badanie kardiologiczne co najmniej raz dziennie;
 - ocenę wzrastania płodu w badaniu ultrasonograficznym co dwa tygodnie,
 - wykonywanie dodatkowo, w przypadkach stwierdzenia nieprawidłowego wzrastania płodu, oceny przepływów Dopplera w naczyniach łożyskowo-płodowych oraz profilu biofizycznego płodu i powtarzania 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 przedzucawkowego należy niezwłocznie zakończyć ciążę:

- gdy wiek ciążowy przekracza 37 tygodni [133];
- przed 37. tygodniem, w przypadkach gdy:
 - wartości ciśnienia tętniczego utrzymują się powyżej 160 mm Hg ciśnienia skurczowego krwi i 110 mm Hg ciśnienia rozkurczowego krwi, pomimo intensywnego leczenia hipotensyjnego;
 - wystąpi znaczne pogorszenie wykładników funkcji wątroby, wydolności nerek, hemoliza,



Rycina 6.2. Opieka okołoporodowa u kobiety z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą i stanem przedrzucawkowym

**POSTĘPOWANIE W STANACH ZAGROŻENIA ŻYCIA W CIĄŻY POWIKŁANEJ
NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

CIEŻKI STAN PRZEDRZUCAWKOWY**34–37. tydzień ciąży:**

- zakończenie ciąży
- okołoporodowo, jeżeli sytuacja kliniczna na to pozwala, siarczan magnezu ($MgSO_4$) – 4–6 g *i.v.* w ciągu 30 min, następnie wlew 1–2 g/godz.

24–34. tydzień ciąży:

- postępowanie zachowawcze z intensywnym nadzorem nad matką i dzieckiem w wysokospecjalistycznym ośrodku opieki perinatalnej
- kurs sterydoterapii (24 mg/48 godz. – betametazon)
- siarczan magnezu ($MgSO_4$) – 4–6 g *i.v.* w ciągu 30 min, następnie wlew 1 g/godz. do 24 godz.
- **niezwłoczne cięcie cesarskie przy pogorszeniu stanu matki i/lub płodu**

Przed 24. tygodniem ciąży:

- decyzja o zakończeniu ciąży zindywidualizowana; zazwyczaj zakończenie ciąży bezpośrednio po ustabilizowaniu stanu ciężarnej

Poród:

- droga porodu zależy od stanu matki i płodu, wieku ciążowego oraz dojrzałość szyjki

Położ:

- intensywna terapia i monitorowanie
- leczenie hipotensyjne – RR do ok. 150/100 mm Hg
- profilaktyka drgawek – wlew $MgSO_4$ przez 24–48 godz.
- profilaktyka przeciwzakrzepowa

RZUCAWKA

Drgawki toniczno-kloniczne połączone z utratą przytomności, w 40% nieopreżone PE; traktowane jako rzucawkowe przy wystąpieniu w ciągu następnych 24 godz. co najmniej 2 z 4 objawów: nadciśnienia, białkomoczu, małopłytkowości, ↑ AspAT

Leczenie przeciwdrgawkowe

- diazepam 10 mg *i.v.* (maks. 30 mg)
- siarczan magnezu ($MgSO_4$) 4–6 g *i.v.*, kontynuacja 1–2 g/godz.

Natychmiastowe zakończenie ciąży bez względu na wiek ciążowy**Położ**

- intensywna terapia i monitorowanie
- leczenie hipotensyjne – RR do ok. 150/100 mm Hg
- profilaktyka drgawek rzucawkowych
- kontynuacja wlewu $MgSO_4$ *i.v.* przez 24–48 godz.
- utrzymanie drożności dróg oddechowych i dobrej wentylacji płuc, odsysanie wydzieliny z dróg oddechowych, tlenoterapia
- kontrola diurezy
- wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz równowagi kwasowo-zasadowej
- profilaktyka i zwalczania zakażeń
- profilaktyka przeciwzakrzepowa

ZESPÓŁ HELLP

H (*hemolysis*) – LDH \geq 600 IU/l i/lub bilirubina $>$ 1,2 mg%

EL (*elevated liver enzymes*) – AspAT \geq 70 IU/l

LP (*low platelets*) – PLT $<$ 100 000/mm³

Nadciśnienie tętnicze nie jest niezbędne do rozpoznania

Po 34. tygodniu ciąży

- natychmiastowe zakończenie ciąży
- okołoporodowo, jeżeli sytuacja kliniczna na to pozwala, siarczan magnezu ($MgSO_4$) – 4–6 g *i.v.* w ciągu 30 min, następnie wlew 1–2 g/godz.

27–34. tydzień ciąży

- zakończenie ciąży w ciągu 48 godz.
- kurs sterydoterapii (24 mg/48 godz. – betametazon)
- siarczan magnezu ($MgSO_4$) – 4–6 g *i.v.* w ciągu 30 min, następnie wlew 1 g/godz. do 48 godz.

Przed 27. tygodniem ciąży

- próba postępowania wyczekującego

Natychmiastowe zakończenie ciąży w miejscu, w którym rozpoznano chorobę, niezależnie od wieku ciążowego, gdy występują:

- DIC
- niewydolność nerek,
- ciężkie uszkodzenie wątroby
- przedwczesne oddzielanie się łożyska
- pogarszanie się parametrów biochemicznych
- zagrożenie płodu

Rycina 6.3. Postępowanie w stanach zagrożenia życia w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym

- obniżenie liczby płytek krwi, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego;
- wystąpi 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.

POSTĘPOWANIE W STANIE PRZEDZRUCAWKOWYM — ZALECENIA	
Ciężarne z NT niepowikłanym należy zakwalifikować do porodu pomiędzy 37. a 39. tygodniem ciąży	Poziom A
Rozpoznanie PE jest wskazaniem do skierowania do szpitala i intensywnego nadzoru matki i płodu	Poziom C
Zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów w celu przyspieszenia dojrzwania płuc płodu po rozpoznaniu PE przed 34. tygodniem ciąży, jeśli istnieje ryzyko konieczności wcześniejszego zakończenia ciąży	Poziom A
Zaleca się wlew dożylny z siarczanem magnezu (MgSO ₄) jako działanie przeciwdrgawkowe u ciężarnych ze PE oraz neuroprotekcyjne dla płodu w przypadku porodu przedwczesnego, przed 32. tygodniem ciąży	Poziom A
W przypadku PE ciążę należy zakończyć bezwzględnie po 37. tygodniu lub wcześniej, jeśli leczenie hipotensyjne jest nieskuteczne, występują objawy uszkodzenia wielonarządowego lub objawy zagrożenia życia płodu	Poziom C

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, *fibromuscular dysplasia*) 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 łóżyskach 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 [134–136]. 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 nadciśnienia tętniczego, utraty czynności nerki i zawału nerki. Do rozwarstwienia u chorych z FMD może dojść również w obrębie innych tętnic, w tym wieńcowych i dogłowych [137–141]. Ryzyko stanu przedzruciawkowego u kobiet z FMD jest prawdopodobnie wyższe niż u kobiet bez FMD, jednak dane te pochodzą z jednej pracy z małą liczbą kobiet [142].

7.1.1. Definicja dysplazji włóknisto-mięśniowej

Dysplazja włóknisto-mięśniowa jest idiopatyczną, odcinkową, niemiażdżycową i niezapalną chorobą mięśniówki

naczyń prowadzącą do zwężeń tętnic małego i średniego kalibru [136, 143].

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 nadciśnienie tętnicze, a zwłaszcza u kobiet w okresie rozrodczym, obejmują między innymi [3]:

- szybko postępujące NT lub pogorszenie kontroli dotychczas dobrze kontrolowanego NT;
- nadciśnienie tętnicze 3. stopnia ($\geq 180/110$ mm Hg), przyspieszone lub złośliwe;
- nadciśnienie tętnicze oporne;
- mała nerka bez wcześniejsze uropatii w wywiadzie;
- szmer w obrębie jamy brzusznej bez jawnych cech miażdżycy;
- dysplazję włóknisto-mięśniową w przynajmniej jednym innym łóżysku 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 [136]. Autorzy tego stanowiska uznali, że u każdej kobiety z nadciśnieniem tętniczym 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 łóżysk naczyniowych w celu wykrycia zmian o typie FMD oraz tętniaków [3, 136, 144].

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 dodatniego wyniku badania oraz w przypadku negatywnego wyniku badania u chorej z istotnym podejrzeniem klinicznym [3, 136]. 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 nadciśnieniem tętniczym ze zwężeniem tętnicy nerkowej na podłożu FMD w przypadku wskazań do rewaskularyzacji leczenie zabiegowe należy przeprowadzić przed ciążą [3, 136]. U chorych na NT po przebytym

zabiegu rewaskularyzacji ZTN lub 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 ultrasonograficzne tętnic nerkowych z dopplerowskim obrazowaniem przepływu w celu wykluczenia restenozy [143].

Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u kobiet z FMD nie odbiega od zasad przedstawionych w rozdziale 5.7. Uważa się za rozsądne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg u kobiet z FMD w celu zapobiegania incydentom zakrzepowym i zakrzepowo-zatorowym [136]. U kobiet z FMD i wysokim ryzykiem PE w okresie ciąży należy zwiększyć dawkę kwasu acetylosalicylowego 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 łóżysku naczyniowym należy ocenić obecność zmian o typie FMD w innych tętnicach. Zaleca się – w przypadku istnienia ku temu wskazań – przeprowadzenie przed ciążą leczenia wewnątrznaczyniowego lub chirurgicznego uwidocznionych zwężeń i tętniaków. Leczenie zabiegowe tętniaków tętnic nerkowych lub śledzionowych powinno być rozważone 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 [136].

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 łóżysk naczyniowych w celu wykrycia zmian o typie 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 wewnątrznaczyniowego lub chirurgicznego uwidocznionych zwężeń i tętniaków przed ciążą	Poziom C

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, pierwotny hiperaldosteronizm rozpoznaje się poprzez wykazanie braku wpływu na stężenie aldosteronu czynników oddziałujących na jego wytwarzanie w warunkach fizjologicznych [145, 146]. Zasady diagnostyki i leczenia PA szczegółowo omówiono w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku [3].

W okresie ciąży dochodzi do fizjologicznych zmian aktywności układu renina–angiotensyna [147–149]:

- 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 dziesięciokrotnie wyższe pod koniec ciąży w porównaniu z jej początkiem).

Pomimo wzrostu stężenia aldosteronu jego działanie jest antagonizowane przez jednoczesny istotny wzrost stężenia progesteronu, który działa kompetycyjnie na receptory mineralokortykoidowe [147–149].

Pomimo że PA jest najczęstszą wtórną postacią NT, liczba opisanych przypadków dotyczących trudności postępowania z kobietami z pierwotnym hiperaldosteronizmem 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 [147–149].

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 pierwotnego hiperaldosteronizmu u kobiet w ciąży są ograniczone. Mogą dominować w nim klasyczne objawy, jak hipokaliemia i trudności w kontroli ciśnienia tętniczego [147–149].

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 [145].

U kobiet w ciąży pierwotny hiperaldosteronizm należy podejrzewać zwłaszcza w przypadku nadciśnienia tętniczego stwierdzonego przed 20. tygodniem ciąży, zwłaszcza 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, *renin-to-aldosterone ratio*). 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 [145]. 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, stężenie aldosteronu jest 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 [147–149].

7.2.4. Badania potwierdzające rozpoznanie

W Polsce obecnie najczęściej stosowane do potwierdzenia rozpoznania PA są test hamowania 0,9% roztworem NaCl i test z kaptoprylem. Diagnostyka w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu 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 [147–149].

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 gruczolak kory nadnercza. Zgodnie z wytycznymi różnicowanie postaci PA powinno być oparte na wykonaniu tomografii komputerowej i cewnikowaniu żył nadnerczowych [145, 150]. Z uwagi na brak możliwości

wykonania tych badań w okresie ciąży, można rozważyć wykonanie rezonansu magnetycznego 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 [147–149].

7.2.6. Leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu

Gruczolak kory nadnerczy jest leczony 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 nieodróżnieniem narządów płciowych, którego matka w trakcie ciąży stosowała spironolakton, oraz opisy przypadków stosowania tego preparatu u kobiet w ciąży niezwiązane z jego szkodliwym wpływem na płód. Postuluje się potencjalnie niekorzystny wpływ efektu natriuretycznego spironolaktonu na wewnątrzmaciczne zachowanie wzrostu [2, 147–149].

Eplerenon to nowszy, selektywny antagonistą receptora 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 dwa razy dziennie) i w dawce liczbowo dwukrotnie wyższej niż spironolakton. Lek ten jest jednak niezarejestrowany na terenie Unii Europejskiej do leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. 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 [2, 147]. Część ekspertów nie podziela tego poglądu, uważając, że nie ma wystarczającej liczby danych, by zalecać stosowanie eplerenonu, który ma również ograniczone wskazania rejestracyjne. Eksperci ci polecają podawanie spironolaktonu po drugim trymestrze w przypadku trudności w kontroli RR [149].

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 [147–149].

Leczenie chirurgiczne u kobiet z jednostronną postacią PA w okresie rozrodczym powinno być przeprowadzone przed ciążą lub po jej zakończeniu. W trakcie jej trwania leczenie chirurgiczne można rozważyć jedynie w drugim trymestrze u kobiet z jednostronnym guzkiem nadnercza, biochemicznie rozpoznanymi PA i brakiem możliwości kontroli RR i kaliemii za pomocą leczenia farmakologicznego [147–149].

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 [147–149].

POSTĘPOWANIE U KOBIEC Z PODEJRZENIEM PA W OKRESIE ROZRODCZYM I W OKRESIE CIĄŻY — ZALECENIA	
U kobiet w ciąży z podejrzeniem PA zaleca się jako badanie przesiewowe oznaczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego	Poziom C
U kobiet w ciąży nie zaleca się wykonywania testów potwierdzających rozpoznanie PA	Poziom C
Badanie rezonansem magnetycznym 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 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 drugim trymestrze u kobiet z jednostronnym guzkiem nadnercza, biochemicznie rozpoznanymi PA i brakiem możliwości kontroli RR i kaliemii za pomocą leczenia farmakologicznego	Poziom C

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) [151].

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 rozpoznanych dopiero w okresie ciąży. Niewykryty PPGL stanowi istotne zagrożenie dla matki i płodu, a wczesne rozpoznanie w okresie ciąży i właściwe leczenie zmniejsza śmiertelność matki < 5% i płodu do < 15% [151–154].

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 zwyżki stężenia katecholamin u kobiet z PPGL mogą niekorzystnie wpływać na krążenie łożyskowo-maciczne poprzez działanie naczynioskurczowe, w konsekwencji prowadząc do oddzielenia łożyska i niedotlenienia płodu [151–154]. 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 i 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 [152].

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 ciśnieniem tętniczym) [151–156].

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 [151–154].

7.3.3. Diagnostyka w kierunku PPGL

Jako 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%) [157]. Oznaczanie wydalania adrenaliny i noradrenaliny w moczu cechuje się mniejszą czułością i swoistością, a najmniejszą przydatność diagnostyczną mają oznaczenia stężeń kwasu wanilinomigdałowego i dopaminy w moczu oraz stężeń katecholamin we krwi [151, 152].

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

U kobiet będących nosicielkami mutacji genów predisponujących 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 [151–154].

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 drugim trymestrze, przed 24. tygodniem [151–154]. U kobiety z PPGL rozpoznany 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, jakkol-

wiek istnieją kontrowersje wynikające z ograniczonej ilości danych dotyczących tego zalecenia. Decyzja o momencie i sposobie zakończenia ciąży powinna zostać podjęta indywidualnie przez wielospecjalistyczny zespół [151–154].

Istotne znaczenie ma odpowiednie przygotowanie chorej do operacji, zmierzające do obniżenia RR, zmniejszenia częstotliwości rytmu serca i opanowania napadów zwyżek RR oraz innych objawów zależnych od nadmiaru krążących katecholamin. W tym celu stosuje się przez 2–3 tygodnie leki blokujące receptory adrenergiczne α : fenoksybenzaminę (w zwiększanych dawkach od 10 mg 2 × dziennie 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 z uwagi na bardziej korzystny profil farmakokinetyczny – krótszy czas działania i kompetycyjne wiązanie z receptorami alfa-adrenergicznymi – wydaje się lekiem preferowanym, posiadała również status „C” [151–154]. Ponadto w Polsce ograniczeniem stosowania fenoksybenzaminę jest jej niedostępność poza importem docelowym.

Jako drugi lek hipotensyjny w przypadku nieskuteczności alfa-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 alfa. Aminy katecholowe uwalniane przez PPGL oddziałują zarówno na receptory alfa-, jak i beta-adrenergiczne. Podanie beta-adrenolityku bez uprzedniej blokady receptorów alfa jest przeciwwskazane, gdyż grozi wzmożoną aktywacją tych receptorów i w konsekwencji istotnym wzrostem RR. Obniżając RR u kobiet z hormonalnie czynnym PPGL należy unikać hipotonii. Należy pamiętać, że tak fenoksybenzamina, jak i doksazosyna przechodzą przez łożysko, dlatego powinno się nie obniżać RR zbyt intensywnie (RR > 120/80 mm Hg), monitorując jednocześnie dobrostan płodu. W przygotowaniu chorej do operacji ważne jest wyrównanie hipowolemii przez odpowiednią podaż sodu i płynów w celu uniknięcia hipotensji ortostatycznej [151–154].

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.

POSTĘPOWANIE U KOBIEC Z PODJERZENIEM 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 drugim trymestrze ciąży	Poziom C

7.4. Koarktacja aorty

Koarktacja aorty (CoA, *oarctation of the aorta*) stanowi 5–10% wrodzonych wad serca. Pomimo ich korekcji nadciśnienie tętnicze występuje średnio u 32,5% (zakres: 25–68%) chorych w zależności od sposobu leczenia zabiegowego i czasu jego przeprowadzenia [158].

Koarktacja aorty po skutecznej operacji niesie ze sobą umiarkowanie wysokie ryzyko chorobowości sercowo-naczyniowej w okresie ciąży, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą ryzyka (mWHO II/III) [2]. Ciąża 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 [2, 159, 160].

Wytyczne ESC klasyfikują stan po przebytych 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) [2]. W literaturze brak jest 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 [2]. Dlatego kobiety z CoA i NT w ciąży powinny pozostawać pod opieką wielospecjalistycznego zespołu w ośrodku referencyjnym.

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

7.5. Poszerzenie aorty wstępującej

Postępowanie w zespołach Turnera, Marfana i Ehlersa-Danlosa typu IV szczegółowo omówiono w wytycznych ESC z 2018 roku [2]. U kobiet z NT do poszerzenia aorty wstępującej najczęściej dochodzi w następstwie dwupłatkowej zastawki aortalnej (BAV, *bicuspid aortic valve*) 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 [161]. Nie zaleca się ciąży u pacjentek z BAV i wymiarem aorty wstępującej > 50 mm przed wymianą aorty wstępującej [2]. 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 ciśnienia tętniczego. Konieczne jest monitorowanie echokardiograficznie średnicy aorty przez całą ciążę i do szóstego miesiąca po porodzie. U kobiet

z istotnym poszerzeniem aorty i bardzo wysokim ryzykiem rozwarstwienia badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane co miesiąc [2]. 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 aortopatii (w tym BAV) należy rozważyć stosowanie beta-adrenolityku przez całą ciążę [2].

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 [2].

U kobiet z istotnym poszerzeniem aorty i bardzo wysokim ryzykiem rozwarstwienia badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane co miesiąc. Niskie ryzyko rozwarstwienia i niewielkiego stopnia poszerzenie wymagają monitorowania echokardiograficznego co 12 tygodni	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 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 [2]	Poziom C
Nie zaleca się zachodzenia w ciążę kobietom z dwupłatkową zastawką aortalną i wymiarem aorty wstępującej > 50 mm	Poziom C

7.6. Zaburzenia snu

Obiektywne badania rytmu okołodobowego jednoznacznie wskazują, że ciąża jest skojarzona z pogorszeniem jakości snu, zwłaszcza w trzecim 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 [162].

7.6.1. Epidemiologia zaburzeń oddychania w ciąży

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

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 [165–167].

7.6.3. Powikłania u matki i dziecka skojarzone z bezdechem sennym

Pacjentki z bezdechem cechują się zwiększonym ryzykiem występowania: cukrzycy ciążowej, nadciśnienia wywołanego ciążą i PE. W rezultacie ciąży kobiet 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 [168, 169].

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 [170, 171].

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 za-

stosowaniem 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 (*continuous positive airway pressure*).

U kobiet w ciąży z rozpoznaniem bezdechem sennym zaleca się leczenie dostępnymi metodami nieinwazyjnymi (terapia ułożeniowa, aparaty wewnątrzrustne, 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

7.7. Choroby nerek

7.7.1. Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) w istotnym stopniu zwiększa ryzyko wystąpienia NT u kobiet ciężarnych [172]. Nadciśnienie tętnicze występuje u około 20–50% ciężarnych z PChN, a jego częstość wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania PChN [173]. 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 [174].

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 [175]. 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 [176]. 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 [177].

U kobiet ciężarnych przy pomocy powszechnie stosowanych wzorów (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) nie można obliczyć eGFR [6]. 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 [178].

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 białkomoc (najlepiej wydalania albuminy z moczem), stężenia mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego i glukozy w surowicy. Ocena czynności nerek (stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy) i białkomoczu/albuminurii powinna być dokonywana przynajmniej raz w miesiącu [176]. U kobiety ciężarnej z PChN konieczne jest ściśle monitorowanie RR (samodzielne pomiary 2 × 2 pomiary dziennie). Należy również rozważyć wykonanie całodobowej rejestracji RR [176].

Wartości docelowe w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z przewlekłą chorobą nerek są podobne jak u ciężarnych bez PChN, to jest u ciężarnych z NT i chorobą nerek powinno się dążyć do docelowego ciśnienia rozkurczowego wynoszącego 81–85 mm Hg [65, 67, 68]. W doborze leków hipotensyjnych w tej grupie pacjentek należy kierować się tymi samymi zasadami jak u ciężarnych bez PChN. U kobiet ciężarnych z przewlekłą chorobą nerek 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 m²; do 8–12 godzin, gdy eGFR jest pomiędzy 30 a 59 ml/min/1,73 m², oraz do 12–25 godzin przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Metyldopa usuwana jest podczas dializy, zalecane jest podanie dawki uzupełniającej 250 mg po zabiegu, aby zapobiec zwiększeniu ciśnienia krwi. 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 [30]. Należy pamiętać, że w pierwszej kolejności w celu zmniejszenia

obręzków zaleca się pacjentkom odpoczynek z uniesieniem kończyn dolnych, a także stosowanie elastycznych pończoch [172]. Leki moczopędne są przeciwwskazane w PE, w którym stwierdza się zmniejszoną objętość osocza [175]. Ciężarne z PChN powinny przed 16. tygodniem ciąży rozpocząć stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 100–150 mg/d, który zmniejsza ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu oraz zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego [179]. 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 [175, 180]. Brak jest 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 wiązać się również z niedoborem żelaza, witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego [181]. U ciężarnych z PChN można rozważać stosowanie leków pobudzających erytropoezę (ESAs) [182] 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 ciśnienia tętniczego, 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 [183].

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 (stężeń mocznika, potasu i wodorowęglanów w surowicy) u ciężarnej. Najczęstszym wskazaniem do rozpoczęcia hemodializoterapii u kobiety w ciąży jest zwiększone stężenie mocznika w surowicy [181]. 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 [15]. Od początku ciąży zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego w dawce 5 mg/d, preparatów multiwitaminowych, unikanie palenia tytoniu oraz spożywania alkoholu [175]. 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 być wskazana szczególnie u pacjentek z małą diurezą resztkową, tendencją do retencji płynów oraz w ciąży mnogiej [184]. Biorąc pod uwagę opisy przypadków pomyślnie zakończonych ciąży u chorych dializowanych otrzewnowo, można rozważyć kontynuację tej terapii u pacjentek z dużą diurezą resztkową [174].

Zaleca się zmniejszenie dobowej dawki metylodopy (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 kwasem acetylosalicylowym w dawce 100–150 mg/d przed 16. tygodniem 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

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 [185]. Częstość występowania zaburzeń rytmu serca u kobiet w ciąży w dużym stopniu zależy od współwystępujących chorób. 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 wy-

magające leczenia mogą pojawić się u 5–15% pacjentek [186–188]. 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 [189].

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) oraz częstoskurcze nadkomorowe (SVT, *supraventricular tachycardia*), poza skurczami dodatkowymi, są najczęstszą arytmia u kobiet w ciąży [2]. Do czynników związanych ze zwiększoną częstością występowania AF zalicza się starszy wiek kobiety w ciąży, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość i wady wrodzone serca [185, 186].

7.8.2. Patogeneza zaburzeń rytmu serca u kobiet w ciąży

Podczas ciąży rośnie 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.

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 [2]. 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 $\frac{1}{3}$ ciężarnych zaburzenia rytmu serca występują w ciąży po raz pierwszy, a u kolejnych 30–40% dochodzi do nasilenia arytmii [2]. Zaburzenia rytmu serca podczas ciąży istotnie zwiększają ryzyko powikłań ciąży i porodu oraz mogą prowadzić do rozwoju wad u płodu [190].

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 [186]. 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, 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

[191]. U pacjentek z częstoskurczem komorowym, który wystąpił w ostatnich sześciu tygodniach ciąży lub w porożu, należy wykluczyć kardiomiopatię porożową [171].

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

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 iwabradyna 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, to długotrwałe przyjmowanie leków antyarytmicznych w celu zapobiegania napadom arytmii może stanowić istotny problem kliniczny [192].

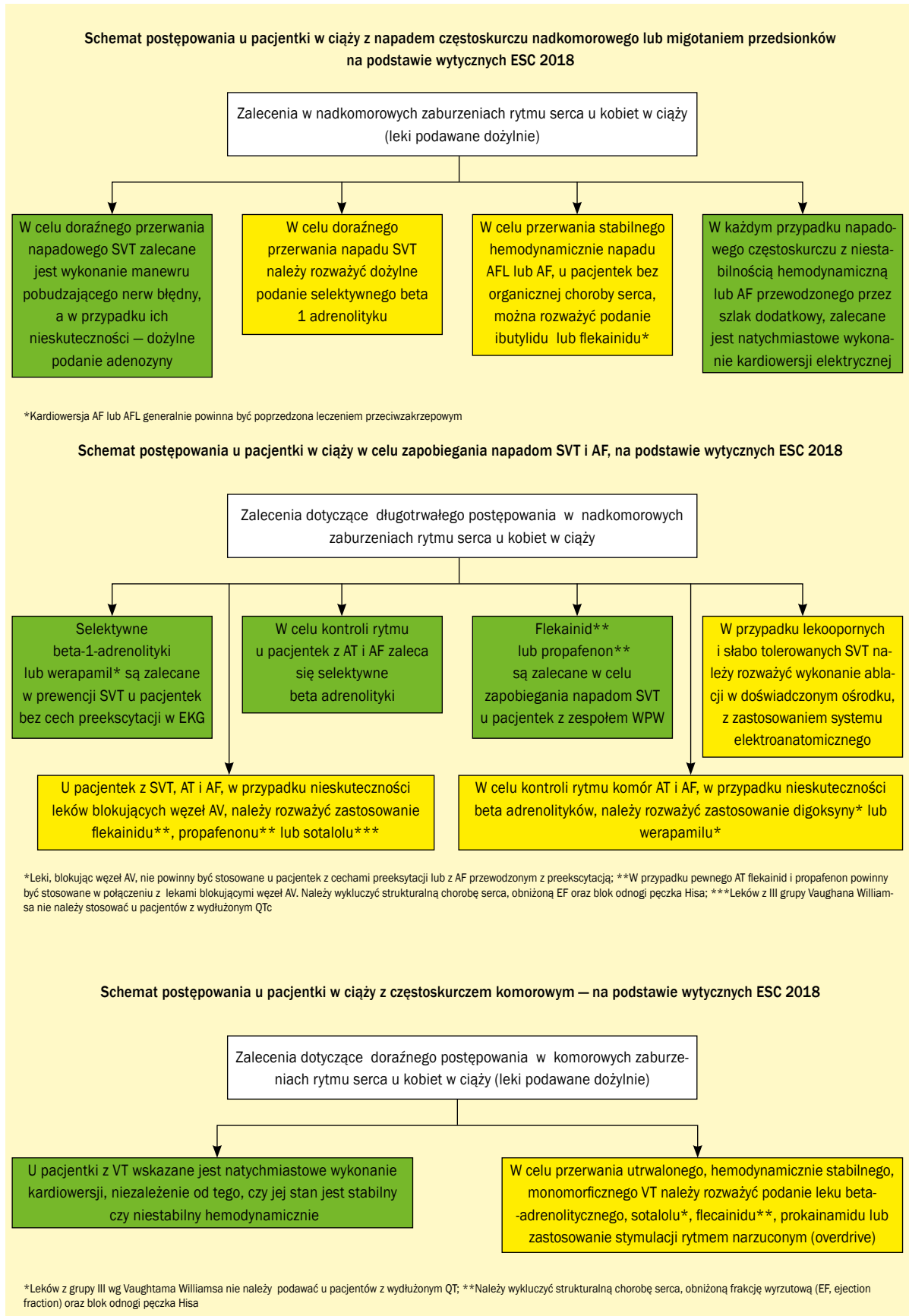
Najnowsze zalecenia mówią wyraźnie, aby przed rozpoczęciem farmakoterapii u kobiety w ciąży sprawdzić tabelę 7. wytycznych ESC 2018 dotyczącą bezpieczeństwa leków, a w przypadku braku w niej potrzebnych danych klinicznych zalecają skorzystanie z bazy danych www.safefetus.com.

Należy pamiętać, że doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K podczas ciąży są przeciwwskazane [193].

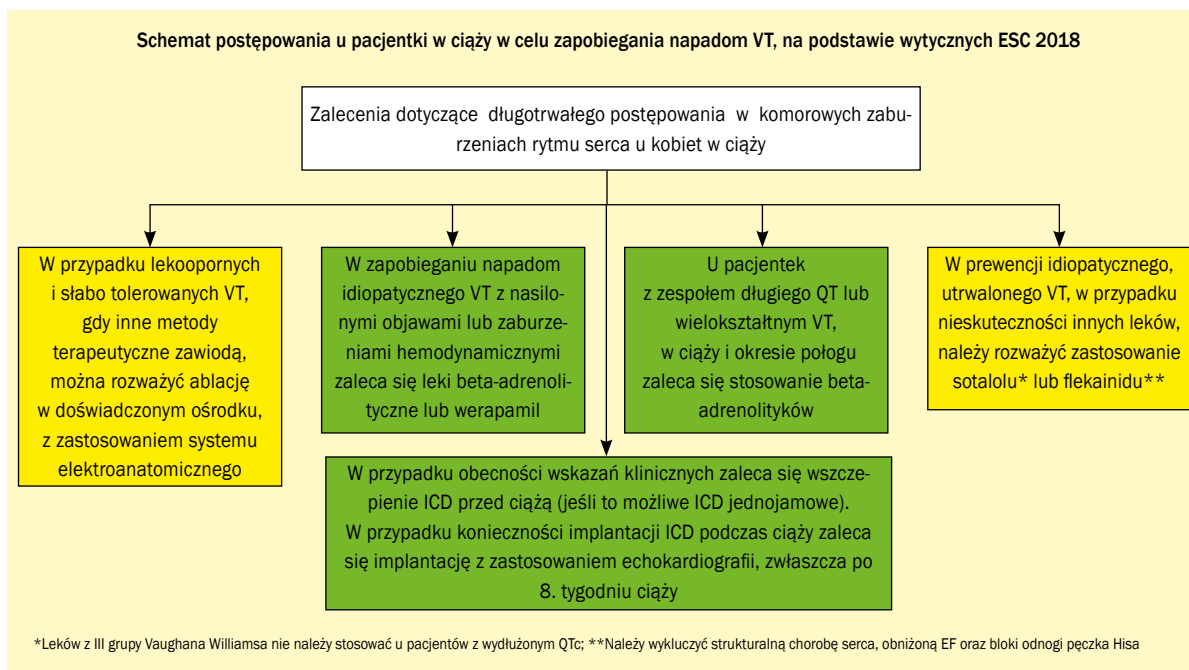
U kobiet z wrodzonym zespołem wydłużonego QT i katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym w okresie okołoporodowym i w czasie porożu występuje wysokie ryzyko arytmii, które można zredukować stosując leki beta-adrenolityczne [194].

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 [2] oraz ryc. 7.1 A–D.



Rycina 7.1. A–C. Postępowanie w zaburzeniach rytmu serca u kobiet w ciąży



Rycina 7.1. D. Postępowanie w zaburzeniach rytmu serca u kobiet w ciąży

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 www.safefetus.com	Poziom C
Zaleca się stosowanie leków beta-adrenolitycznych w okresie ciąży i w połogu 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
Nie zaleca się rutynowego stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentek z tachykardią zatokową, a iwabradyna jest w ciąży przeciwwskazana	Poziom C
Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (apiksaban, dabigatran, rywaroksaban) są przeciwwskazane w ciąży	Poziom C

7.9. Ostre zespoły wieńcowe

7.9.1. Etiologia i epidemiologia

Ryzyko zawału serca w ciąży jest 3–4-krotnie wyższe aniżeli w populacji kobiet niebędących w ciąży w porównywalnej grupie wiekowej [2]. Do czynników ryzyka należą: wiek matki, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, palenie tytoniu, hiperlipidemia, rzucawka, poród mnogii, trombofilia, stosowanie kokainy, krwawienie lub infekcja w okresie okołoporodowym [2]. Najczęstszą przyczyną ostrego zespołu wieńcowego u kobiet w ciąży oraz w okresie okołoporodowym jest spontaniczna dyssekcja tętnicy wieńcowej (SCAD, *spontaneous coronary artery dissection*), rzadziej stwierdza się typowe zmiany o etiologii miażdżycowej, zakrzep tętnicy wieńcowej, prawidłowe tętnice wieńcowe lub skurczu tętnicy [195]. W przeszłości opisywano dość duży odsetek SCAD związanych z ciążą (P-SCAD, *pregnancy-associated 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 tysięcy ciąż [196].

7.9.2. Patogeneza

Obecnie postuluje się dwa potencjalne mechanizmy powstawania P-SCAD: nietrajogenne 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 naczynia i powstania fałszywego kanału oddzielającego błonę mięśniową od błony wewnętrznej, prowadzącego do zwężenia prawdziwego światła tętnicy i zaburzeń przepływu krwi [197, 198]. 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 estrogeny prowadzące do utraty prawidłowej struktury włókien sprężystych, zaburzonej syntezy kolagenu oraz osłabienia błony środkowej w ścianie tętnicy [199]. 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 – patrz rozdział 7.1.

7.9.3. Charakterystyka pacjentek i obraz kliniczny

P-SCAD występuje najczęściej we wczesnym okresie poporodowym oraz rzadziej w trzecim trymestrze ciąży [200]. 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) [2, 201, 202]. P-SCAD może być przyczyną wstrząsu kardiogennego lub nagłego zatrzymania krążenia. W porównaniu do pacjentek ze SCAD niezwiązanym z ciążą w koronarografii częściej stwierdza się dyssekcję pnia lewej tętnicy wieńcowej, proksymalnych segmentów tętnic wieńcowych oraz jednoczasową dyssekcję dwóch lub trzech tętnic. Jedynie u około $\frac{1}{3}$ pacjentek stwierdza się konwencjonalne czynniki ryzyka zawału serca [201].

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 przy użyciu ultrasonografii wewnątrzwieńcowej lub optycznej koherentnej tomografii komputerowej [197, 198].

7.9.5. Leczenie

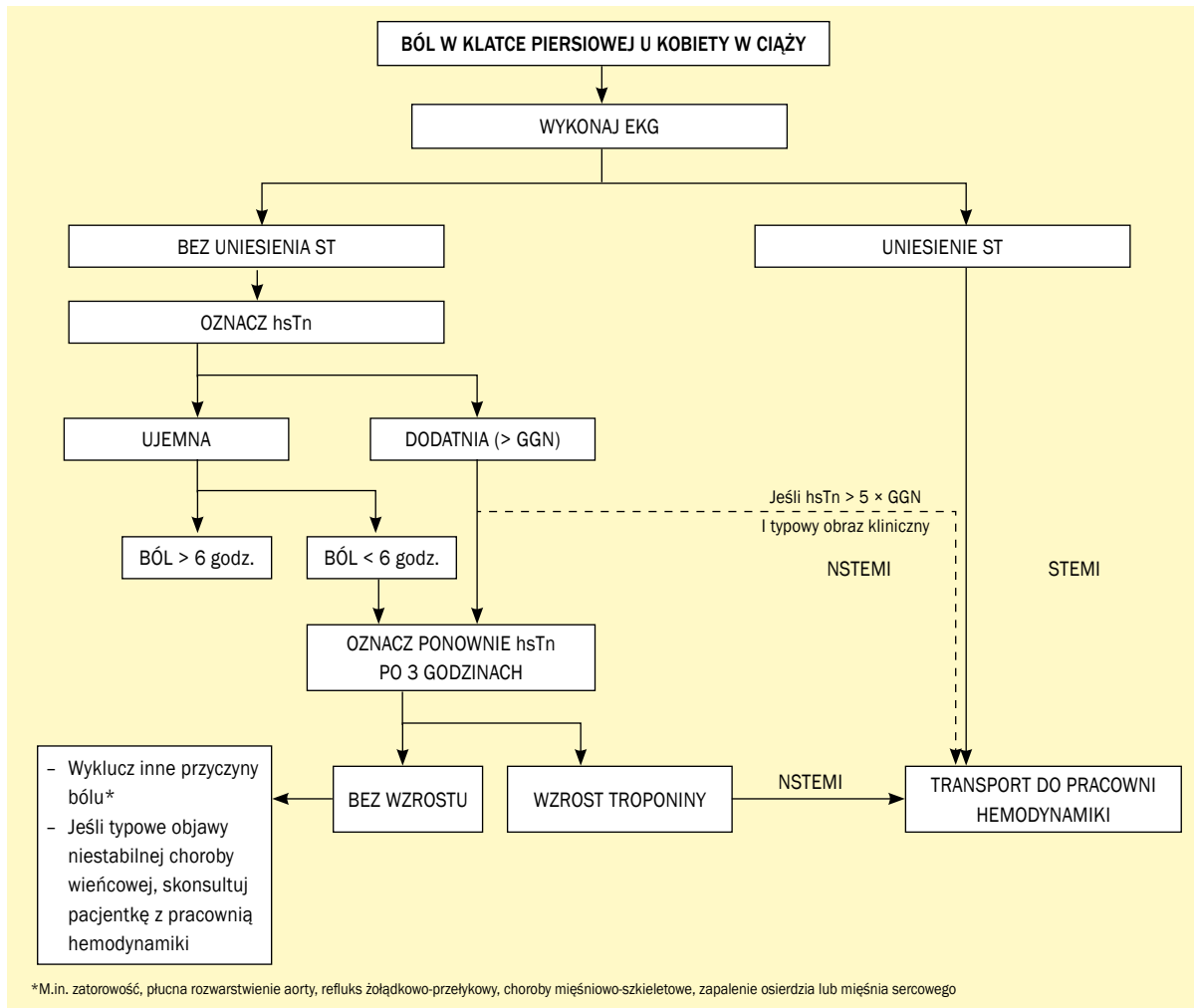
Postępowanie diagnostyczne w przypadku wystąpienia bólu w klatce piersiowej u kobiety w ciąży jest podobne jak u kobiet nieciążarnych i zostało przedstawione na

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) [2]. 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 [200, 203]. 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 rewaskularyzacyjnego należy rozważyć zastosowanie urządzeń wspomagających pracę lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*), pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) lub kontrapulsację wewnątrzaoortalną. W wyjątkowych przypadkach konieczna jest transplantacja serca [202]. Jeśli konieczne jest leczenie operacyjne bądź zastosowanie urządzeń wspomagających, decyzję o rozwiązaniu ciąży podejmuje zespół złożony z ginekologa-położnika, anestezjologa, perinatologa oraz kardiochirurga.

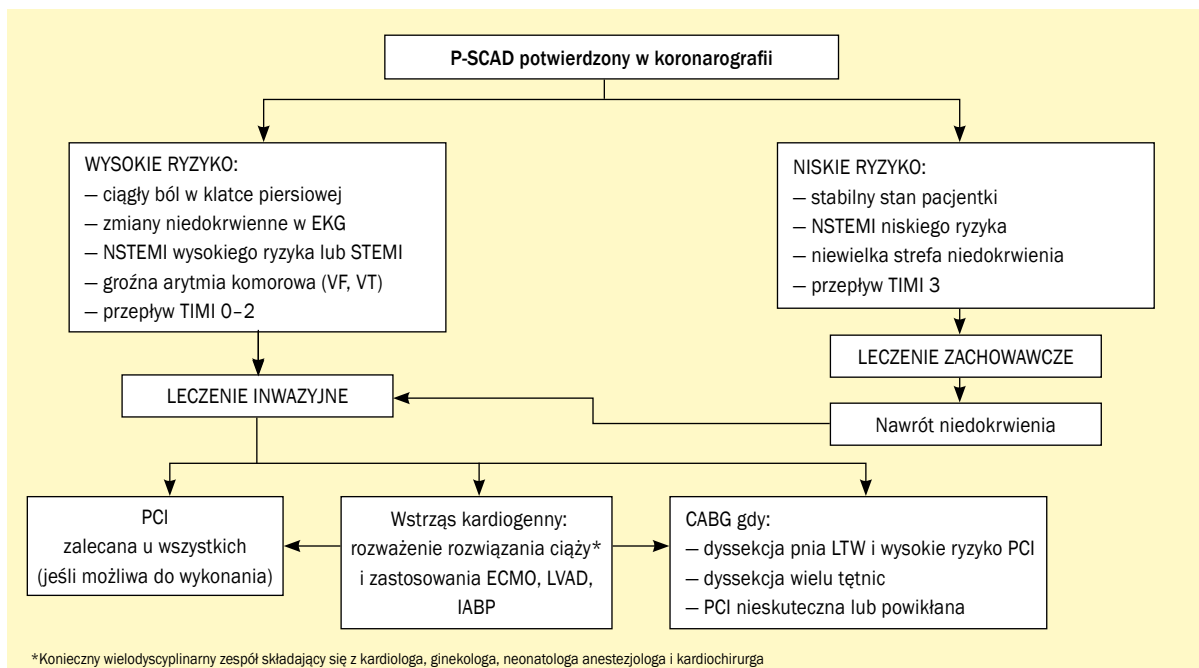
Farmakoterapia u chorych po P-SCAD obejmuje zastosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego po implantacji stentu, a u pacjentek, u których po porodzie doszło do wystąpienia dysfunkcji lewej komory, stosuje się standardowe leczenie farmakologiczne (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, 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



Rycina 7.2. A. Schemat postępowania w przypadku bólu w klatce piersiowej u kobiety w ciąży



Rycina 7.2. B. Schemat leczenia spontanicznej dyssekcji tętnicy wieńcowej związanej z ciążą

wyrzutowa lewej komory – około 50%. Rokowanie odległe jest dobre, aczkolwiek istnieje 10–20-procentowe ryzyko ponownego wystąpienia spontanicznej dyssekcji [200, 201]. Z tego powodu pacjentki powinny pozostawać pod opieką kardiologa.

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/sekundę)	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 kwas acetylosalicylowy	Poziom C

7.10. Kardiomiopatia połogowa

Kardiomiopatia połogowa (PPCM, *peripartum cardiomyopathy*) 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 cho-

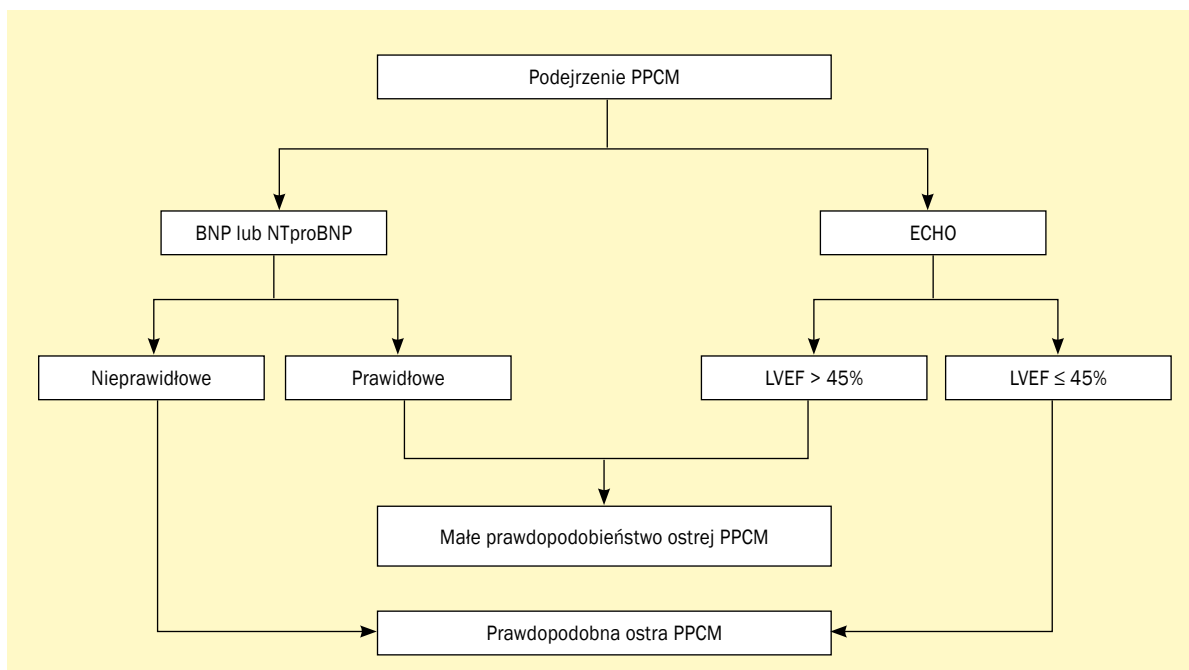
roby serca. Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie obniżenia frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) lewej komory poniżej 45%. Nie wymaga się stwierdzenia rozstrzeni lewej komory. Do czynników ryzyka występowania PPCM należą: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu oraz przyczyny związane z samym przebiegiem ciąży: wiek matki, liczba ciąż, stosowanie beta-agonistów jako środków tokolitycznych, niedożywienie [204].

Nadal w pełni nie wyjaśniono 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 śródbłonka, indukującą ich apoptozę oraz prowadzącą do uszkodzenia już uformowanej struktury kapilarów [205].

Rozpoznanie PPCM polega na wykluczeniu innych przyczyn objawowej niewydolności serca. 78% kobiet rozwija niewydolność serca w klasie III/IV NYHA od czterech 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 polami płucnymi, obrzęki obwodowe, przepełnienie żył szyjnych, zaleca się wykonanie EKG, oznaczenie stężenia mózgowego hormonu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) lub jego końcowego fragmentu (NT-proBNP) oraz wykonanie badania echokardiograficznego [204]. Należy rozważyć wykonanie rezonansu magnetycznego. Nie ma obrazu charakterystycznego dla PPCM, jednakże badanie to pozwala na wykluczenie ostrego zapalenia serca oraz niedokrwiennego jego uszkodzenia [206]. Nie zaleca się rutynowego wykonywania biopsji (ryc. 7.3) [207].

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 [2, 206, 208]. Wybór terapii będzie zależał od stanu pacjentki oraz momentu wystąpienia objawów: przed rozwiązaniem ciąży czy po nim. Przed porodem zaleca się: beta-adrenolityki (preferowane β_1 -selektywne), leki wazodylatacyjne – dihydralazynę (nieodpowiednie na polskim rynku), azotany i ewentualnie diuretyki. U stabilnych pacjentek preferowany jest poród drogami natury.

Po porodzie rekomenduje się stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego (ACE-I)/sartanów (ARB) oraz beta-adrenolityków w maksymalnie tolerowanych dawkach. Ponadto u kobiet z EF < 40% zaleca się



Rycina 7.3. Schemat diagnostyki kardiomiopatii połogowej

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 stosowanych beta-adrenolityków należy rozważyć dołączenie iwabradyny.

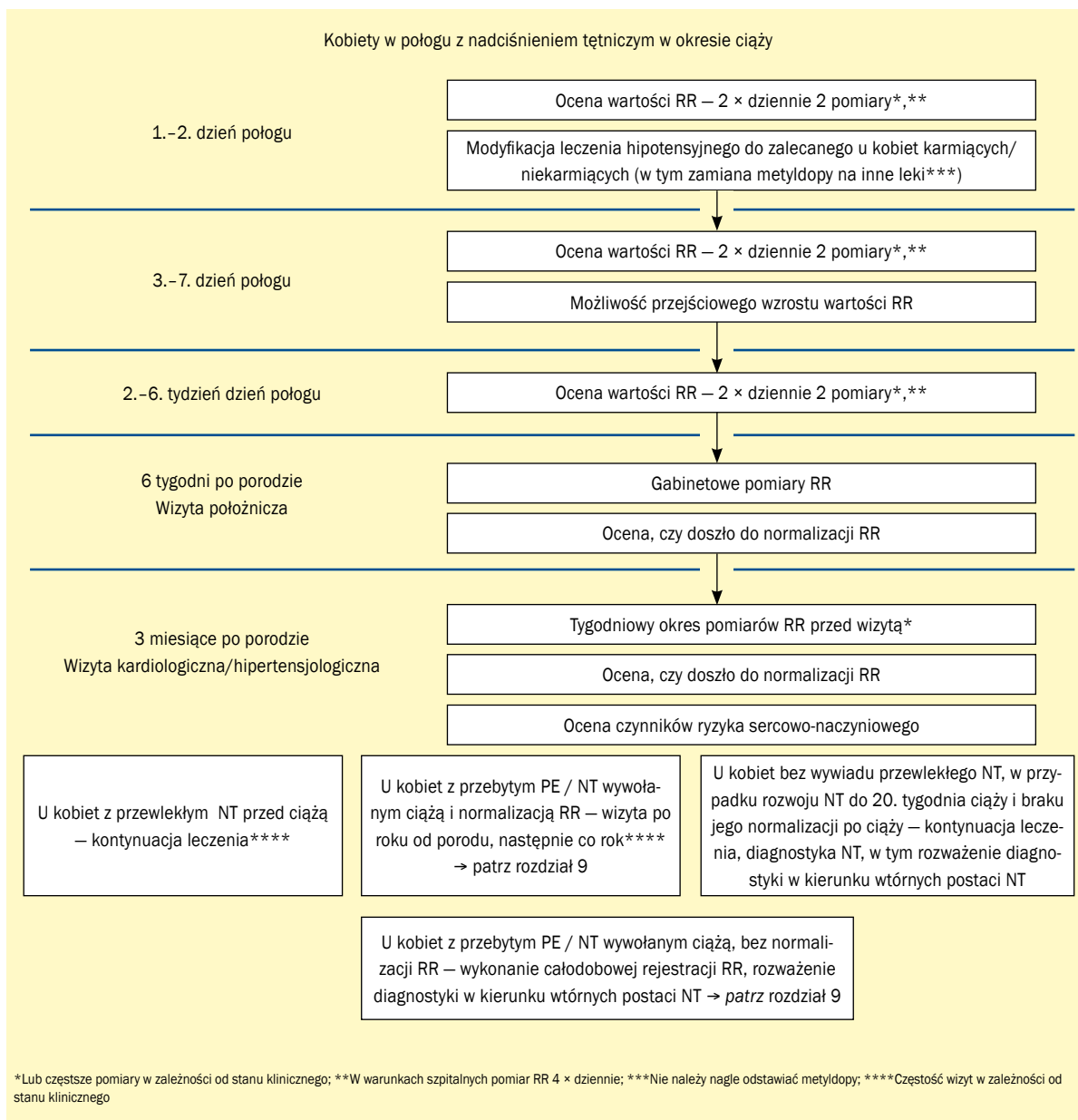
Po zakończeniu ciąży można rozważyć leczenie przyczynowe. Zalecana jest bromokryptyna w dawce $2 \times 2,5$ mg przez 14 dni, następnie $1 \times 2,5$ mg przez 42 dni. Jako postępowanie uzupełniające stosuje się leczenie przeciwkrzepliwie heparyną u pacjentek z EF $\leq 35\%$ lub leczonych bromokryptyną [2, 206]. Pacjent-

kom niestabilnym hemodynamicznie (ciśnienie skurczone < 90 mm Hg, saturacja $< 90\%$, mleczany > 2 mmol/l) zalecane jest podawanie lewosimendanu ($0,1 \mu\text{g/kg/min}/24$ godz.) lub założenie mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*), kontrapulsacji wewnątrzortralnej (*intra-aortic balloon pump*) lub urządzeń przeszłonowych (np. Impella) z zastosowaniem ECMO lub bez niego [206]. U pacjentek niestabilnych z PPCM preferowanym zakończeniem ciąży jest cięcie cesarskie [209]. U pacjentek z utrzymującą się EF $< 35\%$ mimo leczenia należy rozważyć zastosowanie kamizelki defibrylującej, wszczępienie ICD i ewentualnie kwalifikację do przeszczepienia serca.

W celu rozpoznania PPCM zaleca się ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory w przekłatkowym 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 beta-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

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 nadciśnieniem tętniczym 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 wewnątrznaczyniowego 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



Rycina 8.1. Schemat postępowania u kobiet w połogu z nadciśnieniem tętniczym występującym w ciąży

w ciąży pierwszego tygodnia po porodzie leczenie NT powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą RR [210]. Na rycinie 8.1 przedstawiono schemat postępowania w połogu kobiet z NT w okresie ciąży.

Nie należy zniechęcać pacjentek z nadciśnieniem, 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 hipo-

tensyjne [210]. Beta-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 [9, 211, 212]. Brak danych na temat nowocześniejszych beta-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 [9, 17], która jest wydzielana do pokarmu w niewielkich ilościach. Nie obserwowano negatywnych efektów u dzieci karmionych przez matki leczone nifedypiną [19, 213]. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa

stosowania w czasie laktacji amlodypiny, jednak niektóre wytyczne dopuszczają jej stosowanie [210] i lek ten wydaje się rozsądnym wyborem w przypadku niedostępności nifedypiny w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu. Sprzeczne dane dotyczą bezpieczeństwa stosowania w trakcie karmienia piersią werapamilu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny są lekami przeciwwskazanymi w czasie ciąży, ale ponieważ są wydzielane do pokarmu w znikomych ilościach, niektóre z nich są dopuszczone przez Amerykańskie Towarzystwo Pediatryczne (AAP, *American Academy of Pediatrics*) [214] do stosowania w czasie laktacji. Podobne rekomendacje preparaty te uzyskały u ekspertów brytyjskich [215] i francuskich [9], z przeciwwskazaniem 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 ACE-I w okresie laktacji mają kobiety z niewydolnością serca i kardiomiopatią połogową. Nie ma danych na temat innych inhibitorów ACE-I, a także sartanów. 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 przedzucawkowym i innymi powikłaniami w trakcie ciąży w wywiadzie

9.1. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedzucawkowy 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 chorób układu sercowo-naczyniowego: wiek, otyłość, zaburzenia metabolizmu glukozy, choroby nerek, a także czynniki zapalne i genetyczne [216]. 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 do kobiet, u których stan taki nie wystąpił [217].

9.1.1. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedzucawkowy 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 nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą lub PE w wywiadzie charakteryzują się wyższym ryzykiem rozwoju NT w 25–32-letniej obserwacji. Najwyższy wzrost ryzyka obserwowano w ciągu pierwszych pięciu lat od zakończenia ciąży [218].

Należy podkreślić, że związek pomiędzy przebyłym 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 ciśnienia tętniczego. W badaniu, którym objęto kobiety po przebyłym PE, w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego wykonanej 6–12 tygodni od zakończenia ciąży stwierdzono utrzymywanie się NT

U kobiet w okresie połoгу należy rozważyć zamianę 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 inhibitory konwertazy angiotensyny i inne leki, które nie mogą być stosowane w ciąży lub są nieskuteczne, lub u kobiet wymagających zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, można rozważyć stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (preferowany enalapryl, następnie kaptopryl lub chinapryl)	Poziom C
U kobiet karmiących nie zaleca się stosowania innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, 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 sześć tygodni od porodu i wizyty kardiologiczno-hipertensjologicznej trzy miesiące od porodu	Poziom C

u 24% kobiet, NT białego fartucha – u 18% kobiet i NT ukrytego – u 9,5% kobiet [219]. Wykazano również, że do czynników związanych z utrzymywaniem się podwyższonych wartości RR u kobiet po przebytym stanie nadciśnieniowym wywołanym ciążą należały: starszy wiek, wcześniejsze wystąpienie NT wywołanego ciążą w okresie ciąży i dłuższe trwanie NT w okresie ciąży [220].

9.1.2. Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i stan przedrzucawkowy 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) dowiedziono, że kobiety z NT wywołanym ciążą lub PE w pierwszej ciąży w porównaniu do kobiet bez NT w pierwszej ciąży charakteryzowały się wyższymi: wskaźnikiem masy ciała, obwodem talii, wartościami ciśnienia tętniczego, częstotliwością rytmu serca oraz stężeniem glukozy i trójglicerydów jeszcze przed ciążą. W okresie po zakończeniu ciąży natężenie tych czynników ryzyka rosło równoległe przy utrzymującym się „opóźnieniu” wzrostu nasilenia u kobiet bez nadciśnienia tętniczego, wynoszącym około dziesięć lat [221].

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 nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży [222]. Wskazuje to na konieczność oceny wartości ciśnienia tętniczego, 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 przedrzucawkowy a ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Wykazano również, że kobiety z nadciśnieniem tętniczym 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 przy pomocy wielorzędowej tomografii komputerowej wskazują, że w porównaniu z populacją ogólną kobiety z wywiadem PE charakteryzują się wyższą o 17% częstością wskaźnika zwapnień (*calcium score*) ≥ 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 [223]. Wśród kobiet z udarem mózgu kobiety z PE, zespołem HELLP i oddzieleniem łożyska w wywiadzie w porównaniu do kobiet z udarem mózgu bez tych stanów charakteryzowały się istotnie niższym wiekiem w momencie wystąpienia udaru – 54 vs 64 lat [224].

Ponadto, w dużej analizie norweskiej wykazano, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest wyższe u kobiet, u których w pierwszej ciąży wystąpił stan przedrzucawkowy [225]. 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 nie wystąpił PE. Ryzyko to było szczególnie wysokie u kobiet, u których PE wystąpił przed 34. tygodniem ciąży [226]. Związek pomiędzy stanem przedrzucawkowym a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych potwierdzono również w dwóch dużych metaanalizach. Ryzyko związane z PE pozostawało nadal istotne po skorygowaniu analizy pod względem klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [227, 228].

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 [229].

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 trzech miesiącach, 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 ciśnienia tętniczego	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

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

Przedstawione powyżej badania wskazują na istotny związek między nadciśnieniem wywołanym ciążą i PE a ryzykiem sercowo-naczyniowym [230]. Kobietom z nadciśnieniem

tętniczym wywołanym ciążą lub stanem przedrzucawkowym w wywiadzie powinno się zalecać regularną kontrolę czynników ryzyka, w tym regularne pomiary ciśnienia tętniczego. Konieczne jest też położenie szczególnego nacisku na modyfikację stylu życia [231]. 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 nadciśnieniem 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

Nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą i/lub stan przedrzucawkowy są jednymi z głównych czynników ryzyka wcześ-

niactwa 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 drugiego. Niezależnie od tego, wcześniactwo jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek, 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 trzecim roku życia nadciśnienie tętnicze 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 nadciśnienie tętnicze stwierdzano u 6–25%, a w grupie nastolatków pomiędzy 13–18. rokiem życia – u 16% (dla porównania częstość NT w 18 r.ż. 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 nadciśnienia dotyczy zarówno dzieci z małą

Tabela 9.1. Postępowanie u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wywołanym ciążą/PE w wywiadzie

Czas	Specjalność	Pomiary RR	Działania	Badania
6 tygodni 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 miesiąca 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 przebyłym 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 x 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

urodzeniową masą ciała odpowiednią do wieku ciążowego (AGA, *appropriate for gestational age*), jak i dzieci z dystrofią wewnątrzmaciczną (SGA, *small for gestational age*); większe ryzyko rozwoju NT dotyczy chłopców [232–234].

Godny uwagi jest przegląd systematyczny i metaanaliza badań mających na celu ocenę związku pomiędzy przedwczesnym porodem (< 37. tygodnia) i bardzo małą masą urodzeniową (< 1500 g) a wysokością skurczowego RR w późniejszym życiu. Pomiar ciśnienia krwi 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 ciśnienia krwi, wynosił średnio 17,8 roku (6,3–22,4 roku). Dzieci przedwcześnie urodzone lub z bardzo małą masą urodzeniową wykazywały wyższe skurczowe ciśnienie krwi niż te urodzone o czasie o około 2,5 mm Hg. W pięciu 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 ciśnienie krwi 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 [235].

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 do 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 kompensacyjne związane z mniejszą masą nefronów (zespół zmniejszonej masy nefronów – *patrz dalej*) ryzyko rozwoju PChN wzrasta istotnie u urodzonych przedwcześnie noworodków, które przebyły ostre uszkodzenie nerek (AKI, *acute kidney injury*). W tej grupie dzieci przewlekłą chorobę nerek stwierdzano u 10% w okresie 1–3 lat po epizodzie noworodkowego AKI [236].

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 czterema głównymi zespołami zaburzeń. Należą do nich [236]:

- 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, *early vascular ageing*) powodujące zwiększenie sztywności tętnic, mniejsze wytwarzanie przez śródbłonek czynników rozkurczających tętnice i zmniejszenie łożyska mikrokrążenia.

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 demonstrowują 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 ultrasonograficznym), poza hiperfiltracją, u dzieci urodzonych przedwcześnie jest związana z sodo-wrażliwością. 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-godzinnej monitorowania ciśnienia tętniczego [232].

10.1.3. Programowanie metaboliczne

Dzieci urodzone przedwcześnie, a szczególnie jako SGA, są narażone na zwiększone stężenia kortyzolu, co jest jednym z głównych z elementów powodujących przepro-

gramowanie 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, hipertrójglicydemii, tendencji do hiperurykemii, i podwyższenia ciśnienia tętniczego. 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 nadciśnienia tętniczego mają charakter wytycznych eksperckich i reprezentują klasę I, poziom C. W Polsce w 2018 roku temat ten został przedstawiony w Zaleceniach Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz jako rozdział w *Standardach opieki ambulatoryjnej nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie*, rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne i Polskie Towarzystwo Pediatriczne [237].

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

Dzieci, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze 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) [238, 239].

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 ciśnienia tętniczego, RR powinno być mierzone na każdej wizycie lekarskiej. U dzieci do trzeciego 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 [239, 241]. Stwierdzenie NT jest wskazaniem do skierowania dziecka do pediatrycznego ośrodka hipertensjologicznego. Ze względu na złożoną patogenezę nadciśnienia tętniczego u dzieci urodzonych przedwcześnie i towarzyszące zaburzenia neuroimmunologiczne (patrz 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 ciśnienia tętniczego, zależne również od wieku ciążowego, w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego 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 trzeciego roku życia 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 [239, 242].

Podwyższone ciśnienie w pomiarze automatycznym oscylometrycznym powinno zostać potwierdzone pomiarem osłuchowym. Podobnie jak u dzieci starszych rozpoznanie NT polega na trzykrotnym 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 RR u noworodka i niemowlęcia

W opiece powypisowej zaleca się stosowanie pomiaru automatycznego, oscylometrycznego na prawej kończynie górnej. Długość mankietu z balonem powinna

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

obejmować 80–100% obwodu ramienia, a stosunek szerokości mankietu do obwodu ramienia powinien wynosić 0,45 do 0,55.

Aparat do automatycznego pomiaru oscylometrycznego powinien umożliwić uzyskanie pierwszych wartości ciśnienia 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 ciśnienia 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 kilkudziesięciosiekundowych odstępach.

Piśmiennictwo

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13(1): 291–310, doi: [10.1016/j.preghy.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004), indexed in Pubmed: [29803330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803330/).
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39(34): 3165–3241, doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340), indexed in Pubmed: [30165544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165544/).
3. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce.* 2019; 5(1): 1–86.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
5. Zhou M, Daubresse M, Stafford RS, et al. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997–2012. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119292, doi: [10.1371/journal.pone.0119292](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119292), indexed in Pubmed: [25738503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738503/).
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(5): 1122–1131, doi: [10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88), indexed in Pubmed: [24150027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24150027/).
7. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55(1): 11–16, doi: [10.1111/ajo.12253](https://doi.org/10.1111/ajo.12253).

8. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. 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, et al. 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(1): 83–103, doi: [10.1111/fcp.12254](https://doi.org/10.1111/fcp.12254).
10. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6): e323–e333, doi: [10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X), indexed in Pubmed: [25103301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103301/).
11. Gillon TER, Pels A, von Dadelszen P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014; 9(12): e113715, doi: [10.1371/journal.pone.0113715](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113715), indexed in Pubmed: [25436639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436639/).
12. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g2301, doi: [10.1136/bmj.g2301](https://doi.org/10.1136/bmj.g2301), indexed in Pubmed: [24735917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735917/).
13. Chahine KM, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy: new concepts for classification and management. *Am J Perinatol*. 2019; 36(2): 161–168, doi: [10.1055/s-0038-1666976](https://doi.org/10.1055/s-0038-1666976), indexed in Pubmed: [29986344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29986344/).
14. ACOG Practice Bulletin No. 203 Summary: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019; 133(1): 215–219, doi: [10.1097/AOG.0000000000003021](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003021), indexed in Pubmed: [30575669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575669/).
15. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001; 104(5): 515–521, indexed in Pubmed: [11479246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11479246/).
16. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014; 41(1): 16–21, doi: [10.1111/1440-1681.12106](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12106), indexed in Pubmed: [23651133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651133/).
17. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens*. 2001; 14(12): 1263–1269, indexed in Pubmed: [11775136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11775136/).
18. Malha L, August P. Secondary hypertension in pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(7): 53, doi: [10.1007/s11906-015-0563-z](https://doi.org/10.1007/s11906-015-0563-z), indexed in Pubmed: [26068655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068655/).
19. Bello NA, Miller E, Cleary K, et al. Out of office blood pressure measurement in pregnancy and the postpartum period. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(12): 101, doi: [10.1007/s11906-018-0901-z](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0901-z), indexed in Pubmed: [30361886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361886/).
20. Brown MA, Roberts L, Davis G, et al. Can we use the Omron T9P automated blood pressure monitor in pregnancy? *Hypertens Pregnancy*. 2011; 30(2): 188–193, doi: [10.3109/10641955.2010.507854](https://doi.org/10.3109/10641955.2010.507854), indexed in Pubmed: [20846049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846049/).
21. Prejbisz A, Kabat M, Januszewicz A. Pomiar ciśnienia tętniczego poza gabinetem 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): 1–7, doi: [10.1097/00126097-200102000-00001](https://doi.org/10.1097/00126097-200102000-00001).
23. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, et al. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2004; 23(2): 135–142, doi: [10.1081/PRG-120028289](https://doi.org/10.1081/PRG-120028289), indexed in Pubmed: [15369647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15369647/).
24. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, et al. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012; 52(2): 179–182, doi: [10.1111/j.1479-828X.2011.01409.x](https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01409.x), indexed in Pubmed: [22335428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335428/).
25. Waugh J, Hooper R, Lamb E, et al. 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(61): 1–90, doi: [10.3310/hta21610](https://doi.org/10.3310/hta21610), indexed in Pubmed: [29064366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064366/).
26. Redman CWG. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart*. 2011; 97(23): 1967–1969, doi: [10.1136/heartjnl-2011-300949](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300949), indexed in Pubmed: [21990386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21990386/).
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. 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): 1–39.e14, doi: [10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003), indexed in Pubmed: [25559473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559473/).
28. Cornette J, Ruys TPE, Roos-Hesselink JW, et al. Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2): 825–831, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.005), indexed in Pubmed: [23151412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23151412/).
29. Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): e210–e216.
30. Abramowicz J. Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2013; 37(5): 295–300, doi: [10.1053/j.semperi.2013.06.004](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.06.004).
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 [cited 2018 31.07.2018]; Available from: www.aium.org/officialStatements.17.
32. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37(3): 501–530, doi: [10.1002/jmri.24011](https://doi.org/10.1002/jmri.24011), indexed in Pubmed: [23345200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345200/).
33. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, et al. Imaging pregnant and lactating patients. *Radiographics*. 2015; 35(6): 1751–1765, doi: [10.1148/rg.2015150031](https://doi.org/10.1148/rg.2015150031), indexed in Pubmed: [26466183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26466183/).
34. Albert TSE, Akahane M, Parienty I, et al. 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(1): 182–188, doi: [10.2214/AJR.13.12022](https://doi.org/10.2214/AJR.13.12022), indexed in Pubmed: [25539255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539255/).

35. Bekiesińska-Figatowska M, Romaniuk-Doroszeńska A, Brągoszewska H, et al. Diagnostic imaging of pregnant women. The role of magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol.* 2017; 82: 220–226, doi: [10.12659/PJR.900071](https://doi.org/10.12659/PJR.900071), indexed in Pubmed: [28507642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507642/).
36. Sjösten N, Nabi H, Westerlund H, et al. Effect of depression onset on adherence to medication among hypertensive patients: a longitudinal modelling study. *J Hypertens.* 2013; 31(7): 1477–84; discussion 1484, doi: [10.1097/HJH.0b013e32832836098d1](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832836098d1), indexed in Pubmed: [23666419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23666419/).
37. Abushouk AI, Sanei Taheri M, Pooransari P, et al. Pregnancy screening before diagnostic radiography in emergency department; an educational review. *Emerg.* 2017; 5(1): e60, indexed in Pubmed: [28894775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894775/).
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.
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 Suppl 1: S108–S112, indexed in Pubmed: [12965098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12965098/).
40. Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1): 182–192, doi: [10.1097/01.AOG.0000451759.90082.7b](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000451759.90082.7b), indexed in Pubmed: [24945455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24945455/).
41. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. 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, doi: [10.1136/bmj.i1753](https://doi.org/10.1136/bmj.i1753), indexed in Pubmed: [27094586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27094586/).
42. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 53–65, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009), indexed in Pubmed: [29606482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606482/).
43. Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(4): 755–763, indexed in Pubmed: [8238129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8238129/).
44. Turan S, Turan OM, Berg C, et al. 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(5): 750–756, doi: [10.1002/uog.4101](https://doi.org/10.1002/uog.4101), indexed in Pubmed: [17688309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688309/).
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(5): 449–458, indexed in Pubmed: [2238251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2238251/).
46. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(6): 564–570, doi: [10.1046/j.0960-7692.2001.00590.x](https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00590.x), indexed in Pubmed: [11844190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844190/).
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(5): 1198–1202, indexed in Pubmed: [2187351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2187351/).
48. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 626–631, indexed in Pubmed: [19414842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414842/).
49. Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N. Maternal obesity and infant outcomes. *Early Hum Dev.* 2010; 86(11): 715–722, doi: [10.1016/j.earlhumdev.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.007), indexed in Pubmed: [20846795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846795/).
50. Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, et al. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(5): 419–424, doi: [10.1111/j.0001-6349.2005.00508.x](https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00508.x), indexed in Pubmed: [15842204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842204/).
51. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA, et al. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(5): 572–578, indexed in Pubmed: [9166200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166200/).
52. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. 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(10): 667–671, doi: [10.1056/NEJM199809033391004](https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391004), indexed in Pubmed: [9725924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9725924/).
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(3): 260.e1–260.e9, doi: [10.1016/j.ajog.2011.06.033](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.033), indexed in Pubmed: [22071056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071056/).
54. Hanson M, Bardsley A, De-Regil L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131: S213, doi: [10.1016/s0020-7292\(15\)30023-0](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(15)30023-0).
55. Sochaczewska D, Czeszyńska Maria B, Konefał H, et al. Assessment of relationship between cord blood cotinine levels and some factors of perinatal hypoxia. *Ginekol Pol.* 2009; 80(12): 920–926, indexed in Pubmed: [20120937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20120937/).
56. Polańska K, Hanke W. Influence of smoking during pregnancy on children’s health – overview of epidemiologic studies. *Przeegl Epidemiol.* 2005; 59(1): 117–123, indexed in Pubmed: [16013417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16013417/).
57. Kociszewska-Najman B, Pietrzek B, Mazanowska N, et al. Fetal alcohol spectrum disorder. Breastfeeding and alcohol. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2017; 2(4): 93–109.
58. Antoniou T, Camacho X, Yao Z, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2013; 185(12): 1035–1041, doi: [10.1503/cmaj.121771](https://doi.org/10.1503/cmaj.121771), indexed in Pubmed: [23836857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836857/).
59. Niemiec T, Dębski R, Kotarski J, et al. The statement of Polish Gynaecologic Society experts concerning drinking water consumption in women in reproductive age, pregnancy and breast feeding. *Ginekol Pol.* 2009; 80(7): 538–47.

60. EFSA NDA Panel. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015; 13: 4102.
61. Koletzko B, Cremer M, Flothkötter M, et al. Diet and lifestyle before and during pregnancy. Practical recommendations of the Germany-wide healthy start: young family network. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018; 78(12): 1262–1282, doi: [10.1055/a-0713-1058](https://doi.org/10.1055/a-0713-1058), indexed in Pubmed: [30655650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655650/).
62. Aune D, Schlesinger S, Henriksen T, et al. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BJOG*. 2017; 124(12): 1816–1826, doi: [10.1111/1471-0528.14672](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14672), indexed in Pubmed: [28374930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374930/).
63. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, et al. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(8): 921–931, doi: [10.1111/aogs.13151](https://doi.org/10.1111/aogs.13151), indexed in Pubmed: [28401531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401531/).
64. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 10(2): CD002252, doi: [10.1002/14651858.CD002252](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252), indexed in Pubmed: [11406040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11406040/).
65. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 372(5): 407–417, doi: [10.1056/NEJMoa1404595](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404595), indexed in Pubmed: [25629739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25629739/).
66. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, et al. 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](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005526), indexed in Pubmed: [28515115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515115/).
67. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of hypertension in pregnancy study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension*. 2016; 68(5): 1153–1159, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862), indexed in Pubmed: [27620393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620393/).
68. Pels A, Mol BWJ, Singer J, et al. Influence of gestational age at initiation of antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2018; 71(6):1170–1177.
69. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaidis KH, et al. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(3): 337.e1–337.e7, doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.235](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.235), indexed in Pubmed: [29305253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305253/).
70. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of methyl dopa. A prospective cohort study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 201–208, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110), indexed in Pubmed: [28533329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533329/).
71. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, et al. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982; 1(8273): 647–649, indexed in Pubmed: [6121965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6121965/).
72. Duan L, Ng A, Chen W, et al. β -blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(6): 885–887, doi: [10.1001/jamainternmed.2017.0608](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0608), indexed in Pubmed: [28418448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418448/).
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(7): 548–555, doi: [10.1053/j.semperi.2015.08.011](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.011), indexed in Pubmed: [26344738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344738/).
74. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*. 2013; 62(2): 375–381, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00833](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00833), indexed in Pubmed: [23753416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753416/).
75. Pieper P. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12(12): 718–729, doi: [10.1038/nrcardio.2015.172](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.172).
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(2): 147–154, doi: [10.1002/bdrb.20238](https://doi.org/10.1002/bdrb.20238), indexed in Pubmed: [20437474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20437474/).
77. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. β -Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012; 2(4), doi: [10.1136/bmjopen-2012-001185](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001185), indexed in Pubmed: [22815467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815467/).
78. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG*. 2000; 107(6): 792–794, indexed in Pubmed: [10847237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847237/).
79. Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Cecchi S, et al. Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(3): 637–642, doi: [10.1007/s00404-012-2371-x](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2371-x), indexed in Pubmed: [22581388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22581388/).
80. Gazzolo D, Visser GH, Russo A, et al. Pregnancy-induced hypertension, antihypertensive drugs and the development of fetal behavioural states. *Early Hum Dev*. 1998; 50(2): 149–157, indexed in Pubmed: [9483388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9483388/).
81. Jannet D, Carbonne B, Sebban E, et al. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol*. 1994; 84(3): 354–359, indexed in Pubmed: [8058230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8058230/).
82. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy*. 2007; 26(2): 179–187, doi: [10.1080/10641950701204554](https://doi.org/10.1080/10641950701204554), indexed in Pubmed: [17469008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17469008/).
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(6): 683–692, doi: [10.1111/j.1365-2125.1987.tb03102.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1987.tb03102.x), indexed in Pubmed: [3300758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3300758/).
84. Allen J, Maigaard S, Forman A, et al. Acute effects of nitrendipine in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987; 94(3): 222–226, indexed in Pubmed: [3567118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3567118/).

85. Wide-Svensson DH, Ingemarsson I, Lunell NO, et al. 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, indexed in Pubmed: [7573260](#).
86. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol.* 2008; 26(1): 24–30, doi: [10.1016/j.reprotox.2008.05.065](#), indexed in Pubmed: [18585452](#).
87. Sørensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(5): 397–401, indexed in Pubmed: [11328214](#).
88. Kurtzman JL, Thorp JM, Spielman FJ, et al. Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol.* 1993; 10(6): 450–452, doi: [10.1055/s-2007-994629](#), indexed in Pubmed: [8267811](#).
89. Belfort MA, Anthony J, Buccimazza A, et al. Hemodynamic changes associated with intravenous infusion of the calcium antagonist verapamil in the treatment of severe gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol.* 1990; 75(6): 970–974, indexed in Pubmed: [1692982](#).
90. Anugu VR, Nalluri N, Asti D, et al. New-onset lone atrial fibrillation in pregnancy. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016; 10(4): 274–276, doi: [10.1177/1753944716644584](#), indexed in Pubmed: [27099243](#).
91. Ruys TPE, Maggioni A, Johnson MR, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol.* 2014; 177(1): 124–128, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.09.013](#), indexed in Pubmed: [25499355](#).
92. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012; 60(2): 444–450, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.112.196352](#), indexed in Pubmed: [22753220](#).
93. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354(23): 2443–2451, doi: [10.1056/NEJMoa055202](#), indexed in Pubmed: [16760444](#).
94. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. Control of hypertension in pregnancy study randomised controlled trial—are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG.* 2016; 123(7): 1135–1141, doi: [10.1111/1471-0528.13568](#), indexed in Pubmed: [26259808](#).
95. Moroz LA, Simpson LL, Rochelson B. Management of severe hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2016; 40(2): 112–118, doi: [10.1053/j.semperi.2015.11.017](#), indexed in Pubmed: [26726135](#).
96. Ryan R, McCarthy F. Hypertension in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2018; 28(5): 141–147, doi: [10.1016/j.ogrm.2018.03.003](#).
97. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002; 287(24): 3183–3186, indexed in Pubmed: [12076198](#).
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(1): 78–82, indexed in Pubmed: [10426264](#).
99. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101(8): 669–674, indexed in Pubmed: [7947500](#).
100. Brownfoot F, Kaitu'u-Lino T, Beard S, et al. 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, doi: [10.1016/j.preghy.2017.07.138](#), indexed in Pubmed: [29153675](#).
101. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, et al. Combination of PAPP-A, fhCGβ, AFP, PIGF, sTNFR1, and maternal characteristics in prediction of early-onset preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015; 9: 13–20, doi: [10.4137/CMRH.S21865](#), indexed in Pubmed: [26106266](#).
102. Roberts L, Chaemsaitong P, Sahota DS, et al. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 10–40 weeks' gestation. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10: 155–160, doi: [10.1016/j.preghy.2017.08.002](#), indexed in Pubmed: [29153670](#).
103. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(6): 738–742, doi: [10.1002/uog.19019](#), indexed in Pubmed: [29380918](#).
104. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(5): 500–507, doi: [10.1002/uog.13275](#), indexed in Pubmed: [24339044](#).
105. Kleinrouweler CE, Bossuyt PMM, Thilaganathan B, et al. 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(3): 257–267, doi: [10.1002/uog.12435](#), indexed in Pubmed: [23417857](#).
106. Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008; 178(6): 701–711, doi: [10.1503/cmaj.070430](#), indexed in Pubmed: [18332385](#).
107. Papageorgiou A, Yu C, Erasmus I, et al. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG.* 2005; 112(6): 703–709, doi: [10.1111/j.1471-0528.2005.00519.x](#).
108. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18(6): 583–586, doi: [10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x](#), indexed in Pubmed: [11844193](#).
109. Yu CKH, Smith GCS, Papageorgiou AT, et al. 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(2): 429–436, doi: [10.1016/j.ajog.2004.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.014), indexed in Pubmed: [16098866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098866/).
110. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009; 53(5): 812–818, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977), indexed in Pubmed: [19273739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273739/).
 111. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014; 2014: 297397, doi: [10.1155/2014/297397](https://doi.org/10.1155/2014/297397), indexed in Pubmed: [25136369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136369/).
 112. Gallo DM, Wright D, Casanova C, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(5): 619.e1–619.e17, doi: [10.1016/j.ajog.2015.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.016), indexed in Pubmed: [26627730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26627730/).
 113. Agrawal S, Cerdeira AS, Redman C, et al. 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 SaP-PPhirE Study. *Hypertension*. 2018; 71(2): 306–316, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10182), indexed in Pubmed: [29229743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229743/).
 114. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Soluble FMS-like tyrosine kinase-1-to-placental growth factor ratio and time to delivery in women with suspected preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2016; 128(2): 261–269, doi: [10.1097/AOG.0000000000001525](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001525), indexed in Pubmed: [27399996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399996/).
 115. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016; 374(1): 13–22, doi: [10.1056/NEJMoa1414838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838), indexed in Pubmed: [26735990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735990/).
 116. Dragan I, Georgiou T, Prodan N, et al. Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(1): 73–77, doi: [10.1002/uog.17301](https://doi.org/10.1002/uog.17301), indexed in Pubmed: [27619203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619203/).
 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(3): 287–293.e1, doi: [10.1016/j.ajog.2017.11.561](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561), indexed in Pubmed: [29138036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138036/).
 118. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn*. 2014; 34(7): 642–648, doi: [10.1002/pd.4403](https://doi.org/10.1002/pd.4403), indexed in Pubmed: [24799357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799357/).
 119. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 613–622, doi: [10.1056/NEJMoa1704559](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559), indexed in Pubmed: [28657417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657417/).
 120. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2009; 22(8): 896–903, doi: [10.1038/ajh.2009.83](https://doi.org/10.1038/ajh.2009.83), indexed in Pubmed: [19407805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407805/).
 121. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741): 631–644, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6), indexed in Pubmed: [20598363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20598363/).
 122. Zhao M, Yin Y, Wei J, et al. Trophoblastic debris extruded from hydatidiform molar placentae activates endothelial cells: Possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. *Placenta*. 2016; 45: 42–49, doi: [10.1016/j.placenta.2016.07.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.07.007), indexed in Pubmed: [27577709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577709/).
 123. Huppertz B. Trophoblast differentiation, fetal growth restriction and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011; 1(1): 79–86, doi: [10.1016/j.preghy.2010.10.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2010.10.003), indexed in Pubmed: [26104234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104234/).
 124. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 10(2): CD002252, doi: [10.1002/14651858.CD002252](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252), indexed in Pubmed: [11406040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11406040/).
 125. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3): CD001449, doi: [10.1002/14651858.CD001449.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001449.pub2), indexed in Pubmed: [16855969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855969/).
 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(11): 240–242, indexed in Pubmed: [9082178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082178/).
 127. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; 354(23): 2443–2451, doi: [10.1056/NEJMoa055202](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055202), indexed in Pubmed: [16760444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760444/).
 128. Easterling TR, Carr DB, Brateng D, et al. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(3): 427–433, indexed in Pubmed: [11530124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11530124/).
 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(3): e1–e6, doi: [10.1016/j.ajog.2012.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.009), indexed in Pubmed: [22831812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831812/).
 130. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, et al. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2): CD000025, doi: [10.1002/14651858.CD000025](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000025), indexed in Pubmed: [10796090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796090/).
 131. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. *BJOG*. 2007; 114(3): 310–318, doi: [10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x), indexed in Pubmed: [17169012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169012/).
 132. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3(3): CD004454, doi: [10.1002/14651858.CD004454.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub2), indexed in Pubmed: [16856047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856047/).
 133. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9694): 979–988, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60736-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60736-4), indexed in Pubmed: [19656558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656558/).
 134. Plouin PF, Baguet JP, Thony F, et al. 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(3): 652–658, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09539](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09539), indexed in Pubmed: 28716989.
135. Dobrowolski P, Januszewicz M, Klisiewicz A, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular morphology and function in patients with fibromuscular dysplasia: the ARCADIA-POL study. *J Hypertens*. 2018; 36(6): 1318–1325, doi: [10.1097/HJH.0000000000001706](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001706), indexed in Pubmed: 29528871.
 136. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2019; 37(2): 229–252, doi: [10.1097/HJH.0000000000002019](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002019), indexed in Pubmed: 30640867.
 137. Khan F, Ghani AR, Mackenzie L, et al. A rare presentation of fibromuscular dysplasia: postpartum vascular catastrophe and brief literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017; 5(3): 2324709617719917, doi: [10.1177/2324709617719917](https://doi.org/10.1177/2324709617719917), indexed in Pubmed: 28815187.
 138. Shoja T, Basman C, Jain S, et al. Postpartum sudden cardiac death after spontaneous coronary artery dissection in a patient with fibromuscular dysplasia. *Cardiol Res*. 2017; 8(6): 327–330, doi: [10.14740/cr587w](https://doi.org/10.14740/cr587w), indexed in Pubmed: 29317976.
 139. Kadian-Dodov D, Gornik HL, Gu X, et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(2): 176–185, doi: [10.1016/j.jacc.2016.04.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.044), indexed in Pubmed: 27386771.
 140. Touzé E, Southerland AM, Boulanger M, et al. Fibromuscular dysplasia and its neurologic manifestations: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamaneurol.2018.2848](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2848), indexed in Pubmed: 30285053.
 141. Talarowska P, Dobrowolski P, Klisiewicz A, et al. High incidence and clinical characteristics of fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous cervical artery dissection: The ARCADIA-POL study. *Vasc Med*. 2019; 24(2): 112–119, doi: [10.1177/1358863X18811596](https://doi.org/10.1177/1358863X18811596), indexed in Pubmed: 30739593.
 142. Vance CJ, Taylor RN, Craven TE, et al. Increased prevalence of preeclampsia among women undergoing procedural intervention for renal artery fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg*. 2015; 29(6): 1105–1110, doi: [10.1016/j.avsg.2015.03.037](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.03.037), indexed in Pubmed: 26004957.
 143. Berra E, Dominiczak AF, Touyz RM, et al. Management of a pregnant woman with fibromuscular dysplasia. *Hypertension*. 2018; 71(4): 540–547, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10819](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10819), indexed in Pubmed: 29483231.
 144. Kaszuba AM, Prejbisz A, Kądziała J, et al. Forty-two-year-old female patient with resistant hypertension, bilateral renal fibromuscular dysplasia and intracranial aneurysm. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2016; 12(4): 386–388, doi: [10.5114/aic.2016.63644](https://doi.org/10.5114/aic.2016.63644), indexed in Pubmed: 27980558.
 145. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(5): 1889–1916, doi: [10.1210/jc.2015-4061](https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061), indexed in Pubmed: 26934393.
 146. Young W, Calhoun D, Lenders J, et al. Screening for endocrine hypertension: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2017; 38(2): 103–122, doi: [10.1210/er.2017-00054](https://doi.org/10.1210/er.2017-00054).
 147. Riester A, Reincke M. Progress in primary aldosteronism: mineralocorticoid receptor antagonists and management of primary aldosteronism in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(1): R23–R30, doi: [10.1530/EJE-14-0444](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0444), indexed in Pubmed: 25163723.
 148. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2015; 5(4): 259–262, doi: [10.1016/j.preghy.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.08.003), indexed in Pubmed: 26597737.
 149. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77(2): 148–160, doi: [10.1016/j.ando.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.009), indexed in Pubmed: 27156905.
 150. Kądziała J, Prejbisz A, Michałowska I, et al. A single-centre experience of the implementation of adrenal vein sampling procedure: the impact on the diagnostic work-up in primary aldosteronism. *Kardiologia i Pol*. 2017; 75(1): 28–34, doi: [10.5603/KP.a2016.0166](https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0166), indexed in Pubmed: 27878800.
 151. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(6): 1915–1942, doi: [10.1210/jc.2014-1498](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498), indexed in Pubmed: 24893135.
 152. Lenders JWM. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(2): 143–150, doi: [10.1530/EJE-11-0528](https://doi.org/10.1530/EJE-11-0528), indexed in Pubmed: 21890650.
 153. Weerd K, van Noord C, Loeve M, et al. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of literature. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(2): R49–R58, doi: [10.1530/EJE-16-0920](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0920), indexed in Pubmed: 28381449.
 154. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY, et al. Paraganglioma in Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(8): 3202–3209, doi: [10.1210/jc.2015-2122](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2122), indexed in Pubmed: 26083822.
 155. Józwiak-Plebanek K, Pęczkowska M, Klisiewicz A, et al. Pheochromocytoma presenting as takotsubo-like cardiomyopathy following delivery. *Endocr Pract*. 2014; 20(12): e233–e236, doi: [10.4158/EP13498.CR](https://doi.org/10.4158/EP13498.CR), indexed in Pubmed: 25148811.
 156. Prejbisz A, Lenders J, Eisenhofer G, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011; 29(11): 2049–2060, doi: [10.1097/hjh.0b013e32834a4ce9](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834a4ce9).
 157. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. 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(11): 1646–1656, doi: [10.1373/clinchem.2018.291369](https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.291369).
 158. Canniffe C, Ou P, Walsh K, et al. Hypertension after repair of aortic coarctation. A systematic review. *Int J Cardiol*. 2013; 167(6): 2456–2461, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.09.084](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.084).

159. Vriend J, Drenthen W, Pieper P, et al. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J*. 2005; 26(20): 2173–2178, doi: [10.1093/eurheartj/ehi338](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi338).
160. Beauchesne L, Connolly H, Ammass N, et al. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(6): 1728–1733, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01617-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01617-5).
161. McKellar S, MacDonald R, Michelena H, et al. 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(1): 96–99, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.08.061](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.061).
162. Wilson D, Barnes M, Ellett L, et al. Decreased sleep efficiency, increased wake after sleep onset and increased cortical arousals in late pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010; 51(1): 38–46, doi: [10.1111/j.1479-828x.2010.01252.x](https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2010.01252.x).
163. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9): 1006–1014, doi: [10.1093/aje/kws342](https://doi.org/10.1093/aje/kws342).
164. Pien G, Pack A, Jackson N, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax*. 2013; 69(4): 371–377, doi: [10.1136/thoraxjnl-2012-202718](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202718).
165. Macgillivray I, Campbell D. The Relevance of hypertension and oedema in pregnancy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2009; 2(5): 897–914, doi: [10.3109/10641968009037148](https://doi.org/10.3109/10641968009037148).
166. Pilkington S, Carli F, Dakin MJ, et al. Increase in Mallampati score during pregnancy. *Br J Anaesth*. 1995; 74(6): 638–642, doi: [10.1093/bja/74.6.638](https://doi.org/10.1093/bja/74.6.638).
167. Izci B. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*. 2006; 27(2): 321–327, doi: [10.1183/09031936.06.00148204](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00148204).
168. Bourjeily G, Danilack V, Bublitz M, et al. 0474 A national cohort study of obstructive sleep apnea in pregnancy and adverse neonatal outcomes. *Sleep*. 2017; 40(suppl. 1): A177, doi: [10.1093/sleepj/zsx050.473](https://doi.org/10.1093/sleepj/zsx050.473).
169. Louis J, Auckley D, Miladinovic B, et al. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2012; 1, doi: [10.1097/aog.0b013e31826eb9d8](https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826eb9d8).
170. Higgins N, Leong E, Park CS, et al. The Berlin Questionnaire for assessment of sleep disordered breathing risk in parturients and non-pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. 2011; 20(1): 22–25, doi: [10.1016/j.ijoa.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.09.010).
171. Pengo M, Rossi G, Steier J. Obstructive sleep apnea, gestational hypertension and preeclampsia. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20(6): 588–594, doi: [10.1097/mcp.0000000000000097](https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000097).
172. Piccoli G, Cabiddu G, Attini R, et al. Hypertension in CKD pregnancy: a question of cause and effect (cause or effect? this is the question). *Current Hypertension Reports*. 2016; 18(5), doi: [10.1007/s11906-016-0644-7](https://doi.org/10.1007/s11906-016-0644-7).
173. Hall M. Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(4): 633–639, doi: [10.1053/j.ajkd.2016.04.022](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.022).
174. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, et al. Renal disorders in pregnancy: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(1): 119–130, doi: [10.1053/j.ajkd.2018.06.006](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.006), indexed in Pubmed: [30122546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122546/).
175. Krane N, Hamrahian M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(2): 336–345, doi: [10.1053/j.ajkd.2006.10.029](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.10.029).
176. Zhang JJ, Ma XX, Hao Li, et al. 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(11): 1964–1978, doi: [10.2215/cjn.09250914](https://doi.org/10.2215/cjn.09250914).
177. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(2): 134.e1–134.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2011.10.878](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.878), indexed in Pubmed: [22177190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177190/).
178. Jesudason S, Mohammadi F, Fitzpatrick A. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health*. 2016; Volume 8: 273–285, doi: [10.2147/ijwh.s76819](https://doi.org/10.2147/ijwh.s76819).
179. Piccoli G, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(8): 2011–2022, doi: [10.1681/asn.2014050459](https://doi.org/10.1681/asn.2014050459).
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(3): 252–259, doi: [10.1097/mnh.0000000000000119](https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000119).
181. Wiles K, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2018; 14(3): 165–184, doi: [10.1038/nrneph.2017.187](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.187).
182. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of Nephrology*. 2015; 28(3): 279–288, doi: [10.1007/s40620-015-0191-3](https://doi.org/10.1007/s40620-015-0191-3).
183. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos T, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(1): 44–56, doi: [10.1053/j.ajkd.2012.07.014](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.014).
184. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodialysis International*. 2016; 20(3): 339–348, doi: [10.1111/hdi.12420](https://doi.org/10.1111/hdi.12420).
185. Katrissis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. 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(3): 465–511, doi: [10.1093/europace/euw444](https://doi.org/10.1093/europace/euw444).
186. Vaidya VR, Arora S, Patel N, et al. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation*. 2017; 135(6): 619–621, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681), indexed in Pubmed: [28154000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154000/).
187. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(24): 2303–2311, doi: [10.1016/j.jacc.2007.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.027), indexed in Pubmed: [17572244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572244/).

188. Upshaw CB. A study of maternal electrocardiograms recorded during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1970; 107(1): 17–27, indexed in Pubmed: [5443060](#).
189. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol.* 1997; 79(8): 1061–1064, indexed in Pubmed: [9114764](#).
190. Chang SH, Kuo CF, Chou JJ, et al. Outcomes associated with paroxysmal supraventricular tachycardia during pregnancy. *Circulation.* 2017; 135(6): 616–618, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025064](#), indexed in Pubmed: [28153999](#).
191. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 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(11): 1601–1687, doi: [10.1093/europace/euv319](#), indexed in Pubmed: [26318695](#).
192. Szumowski L, Szufladowicz E, Orczykowski M, et al. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21(8): 877–882, doi: [10.1111/j.1540-8167.2010.01727.x](#), indexed in Pubmed: [20158563](#).
193. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 50(5): e1–e88, doi: [10.1093/ejcts/ezw313](#).
194. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators.* *Circulation.* 1998; 97(5): 451–456, indexed in Pubmed: [9490239](#).
195. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014; 129(16): 1695–1702, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054](#), indexed in Pubmed: [24753549](#).
196. Faden MS, Bottega N, Benjamin A, et al. A nationwide evaluation of spontaneous coronary artery dissection in pregnancy and the puerperium. *Heart.* 2016; 102(24): 1974–1979, doi: [10.1136/heartjnl-2016-309403](#), indexed in Pubmed: [27411842](#).
197. Adlam D, Alfonso F, Maas A, et al. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J.* 2018; 39(36): 3353–3368, doi: [10.1093/eurheartj/ehy080](#), indexed in Pubmed: [29481627](#).
198. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(19): e523–e557, doi: [10.1161/CIR.0000000000000564](#), indexed in Pubmed: [29472380](#).
199. Appleby CE, Barolet A, Ing D, et al. Contemporary management of pregnancy-related coronary artery dissection. A single-centre experience and literature review. *Exp Clin Cardiol.* 2009; 14(1): e8–ee16, indexed in Pubmed: [19492033](#).
200. Havakuk O, Goland S, Mehra A, et al. Pregnancy and the risk of spontaneous coronary artery dissection: an analysis of 120 contemporary cases. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10(3), doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.004941](#), indexed in Pubmed: [28302642](#).
201. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(4): 426–435, doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.055](#), indexed in Pubmed: [28728686](#).
202. Higgins GL, Borofsky JS, Irish CB, et al. Spontaneous peripartum coronary artery dissection presentation and outcome. *J Am Board Fam Med.* 2013; 26(1): 82–89, doi: [10.3122/jabfm.2013.01.120019](#), indexed in Pubmed: [23288285](#).
203. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7(6): 777–786, doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659](#), indexed in Pubmed: [25406203](#).
204. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006; 368(9536): 687–693, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)9253-2](#), indexed in Pubmed: [16920474](#).
205. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007; 128(3): 589–600, doi: [10.1016/j.cell.2006.12.036](#), indexed in Pubmed: [17289576](#).
206. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. 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(9): 1096–1105, doi: [10.1002/ejhf.586](#), indexed in Pubmed: [27338866](#).
207. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015; 36(18): 1090–1097, doi: [10.1093/eurheartj/ehv009](#), indexed in Pubmed: [25636745](#).
208. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2016; 74(10): 1037–147.
209. Koenig T, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy. *Herz.* 2018; 43(5): 431–437, doi: [10.1007/s00059-018-4709-z](#).
210. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, et al. Postpartum management of hypertension. *BMJ.* 2013; 346: f894, doi: [10.1136/bmj.f894](#), indexed in Pubmed: [23440270](#).
211. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018; 72(1): 24–43.
212. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011; 343: d4891, doi: [10.1136/bmj.d4891](#), indexed in Pubmed: [21868454](#).
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(5): 231–236, indexed in Pubmed: [1814844](#).
214. Sachs HC. Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013; 132(3): e796–e809, doi: [10.1542/peds.2013-1985](#), indexed in Pubmed: [23979084](#).
215. McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ.* 2012; 344: e181, doi: [10.1136/bmj.e181](#), indexed in Pubmed: [22246269](#).
216. Aye CYL, Elmahi E, Boardman H, et al. Do young women need treatment for hypertension after pregnancy complications? *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(10), doi: [10.1161/JAHA.118.009159](#), indexed in Pubmed: [29755037](#).
217. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, et al. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? *Circulation.* 2010; 122(6): 579–584, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407](#), indexed in Pubmed: [20660802](#).
218. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. An observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 169(4): 224–232, doi: [10.7326/M17-2740](#), indexed in Pubmed: [29971437](#).
219. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, et al. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia. A prospective cohort study. *Hypertension.* 2018; 71(1): 103–109, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.097999](#), indexed in Pubmed: [29133363](#).
220. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2010; 29(3): 294–300, doi: [10.3109/1064195090277747](#), indexed in Pubmed: [20670153](#).
221. Haug EB, Horn J, Markovitz AR, et al. 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(15): e009250, doi: [10.1161/JAHA.118.009250](#), indexed in Pubmed: [30371249](#).
222. Groenhof TK, Zoet GA, Franx A, et al. Trajectory of cardiovascular risk factors after hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension.* 2019; 73(1): 171–178, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11726](#), indexed in Pubmed: [30571544](#).
223. Zoet GA, Benschop L, Boersma E, et al. 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(8): 877–879, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032695](#), indexed in Pubmed: [29459475](#).
224. Zoet GA, Linstra KM, Bernsen ML, et al. Stroke after pregnancy disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 215: 264–266, doi: [10.1016/j.ejogrb.2017.06.018](#), indexed in Pubmed: [28624311](#).
225. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsøyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2012; 345: e7677, doi: [10.1136/bmj.e7677](#), indexed in Pubmed: [23186909](#).
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(1): 166–171, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078](#), indexed in Pubmed: [20516394](#).
227. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; 335(7627): 974, doi: [10.1136/bmj.39335.385301.BE](#), indexed in Pubmed: [17975258](#).
228. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(2), doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497](#), indexed in Pubmed: [28228456](#).
229. Cortés YI, Catov JM, Brooks M, et al. 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(1), doi: [10.1161/JAHA.117.007138](#), indexed in Pubmed: [29288157](#).
230. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(18): 1815–1822, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.529](#), indexed in Pubmed: [24613324](#).
231. Spaan J, Peeters L, Spaanderman M, et al. Cardiovascular risk management after a hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertension.* 2012; 60(6): 1368–1373, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198812](#), indexed in Pubmed: [23071130](#).
232. Wolfenstetter A, Simonetti GD, Pöschl J, et al. Altered cardiovascular rhythmicity in children born small for gestational age. *Hypertension.* 2012; 60(3): 865–870, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196949](#), indexed in Pubmed: [22733461](#).
233. Simonetti GD, Raio L, Surbek D, et al. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension.* 2008; 52(4): 625–630, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114983](#), indexed in Pubmed: [18695145](#).
234. Shah AB, Hashmi SS, Sahulee R, et al. Characteristics of systemic hypertension in preterm children. *J Clin Hypertens.* 2015; 17(5): 364–370, doi: [10.1111/jch.12528](#), indexed in Pubmed: [25775924](#).
235. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension.* 2012; 59(2): 226–234, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784](#), indexed in Pubmed: [22158643](#).
236. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, et al. 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(10092): 424–428, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30576-7](#), indexed in Pubmed: [28284520](#).
237. Litwin M. Standard powypisowej, 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, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016; 34(10): 1887–1920, doi: [10.1097/HJH.0000000000001039](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039), indexed in Pubmed: [27467768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467768/).
239. Litwin M, Niemirska A, Obrycki L, et al. 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(2): 45–73, doi: [10.5603/ah.2018.0007](https://doi.org/10.5603/ah.2018.0007).
240. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(1): 17–32, doi: [10.1007/s00467-010-1755-z](https://doi.org/10.1007/s00467-010-1755-z), indexed in Pubmed: [21258818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258818/).
241. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017; 140(3), doi: [10.1542/peds.2017-1904](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904), indexed in Pubmed: [28827377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827377/).
242. Kulaga Z, Litwin M, Grajda A, et al. OLAF Study Group. Oscillometric blood pressure percentiles for Polish normalweight school-aged children and adolescents. *J Hypertens.* 2012; 30(10): 1942–1954, doi: [10.1097/HJH.0b013e328356abad](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328356abad), indexed in Pubmed: [22828086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828086/).

Załącznik 1. Przykładowa tabela dla 7-dniowego okresu pomiarów ciśnienia tętniczego

Dzień	Data	Pomiary poranne (przed przyjęciem leków, przed śniadaniem)				Pomiary wieczorne (przed przyjęciem leków, przed posiłkiem)			
		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 labetalololu lub nifedypiny

Do sprowadzenia labetalololu 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) 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)
4. Pacjentka wysyła do Ministerstwa Zdrowia na adres **Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej, ul. Miódowa 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.