

PREVENCE A TERAPIE PREEKLAMPSIE

NOVÁ PARADIGMATA Z POHLEDU ANESTEZIOLOGA

KLÁRA PEŠKOVÁ

II.ARO, PRM GPK OBILNÍ TRH, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO A LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY

PRIMÁŘ: MUDR. DAGMAR SEIDLOVÁ, PH.D.



Paradigma

– obecně přijímané schéma, vzorec myšlení

Thomas Samuel Kuhn, 1922 – 1996

Struktura vědeckých revolucí

1. období **před-vědecké** – pouhé shromažďování informací
2. období „**normální věda**“ – vítězné paradigma ustáleno, anomální výsledky považovány za chyby jednotlivců
3. období „**krizová věda**“ – je příliš zjevné, že staré paradigma nestačí na „řešení hádanek“, nutno nahradit novým



Preeklampsie

Definice: hypertenze s významnou proteinurií objevující se po 20.týdnu gravidity
(multiorgánové onemocnění nejasné etiologie, specifické pro těhotenství)

Arteriální hypertenze:

- TK nad 140/90 mmHg ve 2 následujících měřeních
- **jasným kritériem je jednou naměřená hodnota diastolického TK nad 110 mmHg**

Signifikantní proteinurie:

- ztráta bílkovin močí nad 300mg/24 hod
- **hodnota ACR = poměr albumin/kreatinin v 1 vzorku moči nad 30 mg/mmol**

Incidence: celosvětově až 8%, v ČR odhadem 4-6%, nárůst od 90.let

Klasifikace preeklampsie

- podle doby nástupu onemocnění

Early onset preeklampsie – zjištěna před 34.týdnem těhotenství (do 33+6 t.g.)

- 1-1,5% těhotných žen
- Závažnější
- Vždy spojena s IUGR

Late onset preeklampsie – projeví se po dokončeném 34.týdnu těhotenství (od 34+0 t.g.)

- 4% těhotných žen
- Porucha kardiovaskulární adaptability mateřského organismu
- Častěji u vícečetného těhotenství, diabetiček, obézních pacientek, u žen s KV onemocněním

Klasifikace preeklampsie

- podle závažnosti onemocnění

Mírná

- TK 140/90 mmHg až 159/109 mmHg
- Proteinurie, bez známek těžké preeklampsie
- (přítomnost otoků je běžnou klinickou známkou, ale není součástí žádné klasifikace)

Těžká – při splnění alespoň 1 z kritérií

- TK nad 160/110 mmHg
- Nově vzniklé bolesti hlavy, poruchy visu
- Závažná proteinurie nad 5g/24hod, známky renálního selhávání, oligurie pod 400ml/24hod
- Plicní edém
- Známky HELLP syndromu, epigastrická bolest či bolest v pravém hypochondriu

Klasifikace hypertenzních onemocnění

Preexistující/chronická hypertenze trvalá systolická i diastolická hypertenzní choroba zjištěná před těhotenstvím nebo hypertenze diagnostikována před 20. týdnem těhotenství nebo hypertenze zjištěná v těhotenství a perzistující déle než 6-8 týdnů po porodu Dělíme ji na: esenciální (neznámé etiologie) a sekundární
Preeklampsie superponovaná na chronickou hypertenzi superpozice preeklampsie na kterýkoliv druh preexistující hypertenze
Gestační hypertenze hypertenze bez signifikantní proteinurie, vznikající po 20. týdnu těhotenství
Preeklampsie hypertenze s proteinurií vznikající po 20. týdnu těhotenství Dělíme ji na: mírnou a těžkou
Eklampsie záchvat tonicko-klonických křečí navazujících na těžkou nebo superponovanou preeklampsii, nemající příčinu v jiné mozkové patologii

Management hypertenzních onemocnění v těhotenství, sbírka doporučených postupů č. 6/2019, ČGOPS ČLS JEP

Eklampsie

Definice:

- Záchvat tonických a klonických křečí, které navazují na těžkou nebo superponovanou preeklampsii a které nemají příčinu v jiné mozkové patologii
- Křečový stav v těhotenství, za porodu nebo do 10 dnů po porodu splňující alespoň 2 z následujících kritérií diagnostikovaných do 24 hod od záchvatu:
 - Hypertenze
 - Proteinurie
 - Trombocytopenie pod $100 \times 10^9/l$
 - Vzestup sérové hladiny AST nad 1,5 ukat/l

Incidence 0,05% , výskyt v ČR 50-60 případů/rok

Kazuistika č.1 – srpen 2019

22 letá pacientka, 95kg, 2.gravidita, do 21.t.g. bez komplikací

OA: zdráva, 1x spont.abort, sledována na hematologii pro anemii, podezření na antifosfolipidový syndrom nepotvrzeno

FA: Anopyrin p.o. 1-0-0, LMWH profylaxe nenasazena

NO: V g.h. 21+3 pocity jako chřipka, **g.h.21+4** celý den nauzea, vomitus, poté **bezvědomí s křečemi**, přítel přítomen, potvrdil záškuby končetin, poté celého těla, protrahované koma.

Transport na gynekologickou ambulanci místní nemocnice, TK „trochu vyšší“, obratem odeslána domů – „dokud může pít vodu, není nutná hospitalizace“.

V g.h. 22+0 odeslána praktickým lékařem znovu na gynekologii - hypertenze, cefalea, otoky.

TK 150/120, f 105/min, zaléčena p.o.antihypertenzivy a i.v.magnesioterapií

Lab: moč – ACR nelze vyšetřit,extrémně vysoký, PCR 1138! (norma do 50), kreat 128, KM 557

Překlad na vyšší pracoviště, během transportu TK 175/105 – 185/110, f 90-105/min

V g.h.22+1 indukce abortu z vitální indikace matky (prodromy eklampsie), SC minor, 4 dny intenzivní péče.

Etiologie preeklampsie

1. Porucha placentace - abnormální vývoj placenty

Kritické období pro rozvoj preeklampsie je se stupněm poznání posouváno do stále dřívějších týdnů

- Časně biochemické markery, např. placentární protein 13 – detekovatelný již v 7.t.g.
- Je pravděpodobné, že ke změnám dochází již v období implantace
- Poruchy cytotrofoblastické invaze do spirálních arteriol, invaze cév je mělká
- Nedostatečný remodeling arterií
 - chybně zachovány hladké svalové buňky – jsou schopny reagovat vazokonstrikčně
 - cévy zůstávají vysokoodporové a nízkokapacitní, což vede k poruše uteroplacentární cirkulace
- Placenta produkuje cirkulující faktory (VEGF, PlGF...) --- dg kritéria rizika rozvoje preeklampsie, např. sFLT-1/PlGF 38-85 = zvýšené riziko rozvoje časně preeklampsie

2. Endoteliální dysfunkce

- Poškození endotelu s generalizovaným vazospasmem, placentární ischemie

Etiologie preeklampsie

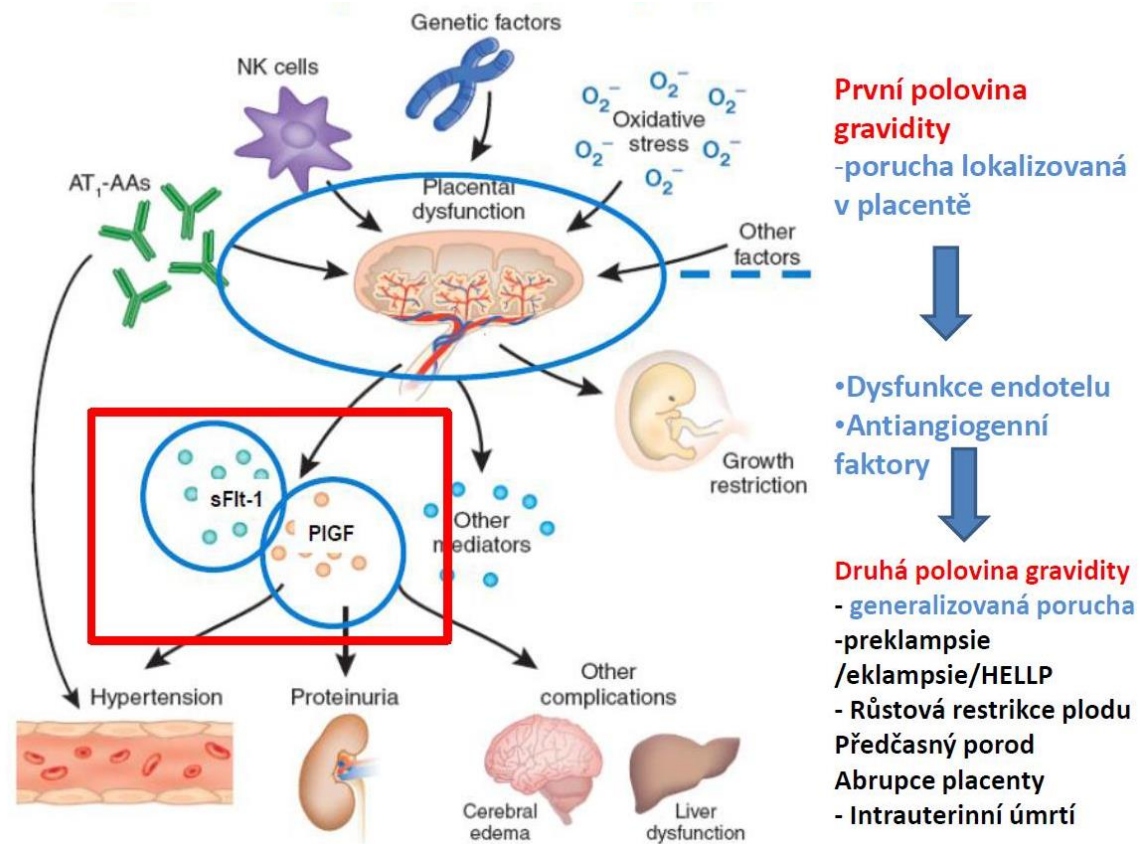
3. Genetické faktory

- Trombofilní stavy – hyperhomocysteinemie, antifosfolipidový syndrom...
- Familiární výskyt preeklampsie
- Systém renin-angiotenzin-aldosteron – polymorfismus genu pro AT 1 receptor

4. Porucha imunologické adaptace

- Selhání imunitní tolerance vůči paternálním antigenům plodu, častěji postiženy primipary, protektivní účinek multiparity u preeklampsie zaniká se změnou partnera – spíše problém **primipaternity**
- Souvislost s IVF metodami, pojem tzv. „nebezpečného otce“
- Rizikovým faktorem je autoimunitní onemocnění

Patofyziologie preeklampsie



PREVENCE PREEKLAMPSIE

Paradigma: Efektivní primární prevence není možná.

Bez efektu byly zkoušeny a jako neúčinné k prevenci preeklampsie, předčasného porodu či růstové retardace se jeví:

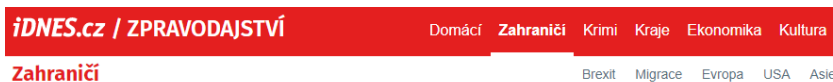
- Pravidelný pohyb
- Zvýšený přívod proteinů
- Redukce tělesné hmotnosti u obézních žen
- Snížený příjem soli
- Antioxidanty – vitamin C, vitamin E, selen, zinek
- Rybí olej (omega 3 mastné kyseliny)
- Česnek
- Kalcium (1g/den doporučen pouze ženám s nízkou hladinou Ca)
- Magnesium
- Progesteron

Sekundární prevence preeklampsie

NE: Sildenafil

Červen 2018, Euroanaesthesia, Kodaň: „Jako nadějný se jeví sildenafil, titrovaná iniciační dávka 50mg pomáhá udržet těhotenství o 4dny déle, čekáme na závěry studie STRIDER.“

Červenec 2018, iDNES.cz:



Po pokusu s viagrou zemřelo v Nizozemsku 11 novorozenců

25. července 2018 6:07

Během pokusu, kdy lékaři těhotným ženám podávali viagru, zemřelo v Nizozemsku jedenáct novorozenců. Přípravek na poruchu erekce měl u žen se špatně vyvinutou placentou urychlit vývoj plodu. Univerzitní zdravotnické centrum v Amsterdamu, které výzkum provádělo, testování okamžitě ukončilo a začalo problém vyšetřovat.

Říjen 2018,

informační dopis pro zdravotnické pracovníky:

- **Klinická studie STRIDER, která hodnotila sildenafil v léčbě intrauterinní růstové restrikce (IUGR), byla předčasně ukončena z důvodu vyššího výskytu perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN) a celkové úmrtnosti novorozenců v rameni sildenafilu této studie.**
- **Sildenafil není schválen k použití při IURG.**

Sekundární prevence preeklampsie

ANO: Kyselina acetylsalicylová

Vhodnou sekundární prevencí u rizikových pacientek je 150mg ASA, s **podáváním nutno začít před 16 t.g.** Podává se 1x denně navečer, nutno vysadit na konci 34.t.g.

ASPREE trial – výsledky publikovány v r.2017, 1776 těhotných

- EO preeklampsie se objevila u 13 žen (1,6%) ve skupině s aspirinem
- EO preeklampsie se objevila u 35 žen (4,3%) ve skupině užívající placebo

Ve Velké Británii indikována ASA až u 25% těhotenství.

Máme se obávat nežádoucích účinků profylaktické medikace?

- Intrakraniální krvácení?
- Abrupce placenty?



Opravdu neexistuje efektivní primární prevence?
A co **vitamin D**?

Nejsme macaráti jeskynní!

- Nejsme adaptováni na život v jeskyni
- Lidské tělo potřebuje steroidní hormonální prekurzory - kalciferoly, označované jako vitamin D
- Hlavním zdrojem slunce
 - UVB (290-315 nm)
- Pouhých 10% z p.o. příjmu

- Vitamin D ovlivňuje nejen metabolismus vápníku, ale i imunitní děje, autoimunitu, obranyschopnost
- Aktivní forma vitaminu D reguluje transkripci a funkci genů zajišťujících normální implantaci, angiogenesi...





Schopnost výroby cholekalciferolu v kůži si osvojili suchozemští obratlovci před 300 miliony let.

Evropská multicentrická studie FOTIP

„Nové velké studie pozitivní vliv rybího tuku jasně neprokazují“

- v 19 centrech od Norska po Rusko
- 19 let stará, zkoumala vliv rybího tuku vs. olivového oleje
- Podávání kapslí profylakticky (**od 20.t.g.**) nebo terapeuticky (**od 33.t.g.**) ženám s vysokým rizikem preeklampsie „potvrdilo neúčinnost této preventivní léčby“

V jedné kávové lžičce (5g) rybího tuku se nachází 1250 IU vitamínu D3.

Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C: Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. Br J Obstet Gynecol 2000 Mar;107(3):382-395

Nedostatek vitamínu D u těhotných zvyšuje riziko preeklampsie!

Doporučená denní dávka pro těhotné: **4000 IU** = 100ug = Vigantol 8 gtt p.o.

Na každých 10kg nadváhy nutno navýšit DDD vitamínu D o 17%

(tukové buňky jej neuvolní ani v případě potřeby)

V létě stačí 15min na slunci mezi 10-16 hodinou (a pak se 2dny nesprchovat...)

Od září do dubna v ČR UVB záření neprochází atmosférou

Normální hladina vitamínu D je 50-200 nmol/l, nad 75 nmol/l optimální hladina

Pod 50 nmol/l deficit vitamínu D, pod 25 nmol/l těžký deficit!

Bodnar L: Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia, J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3517-22.

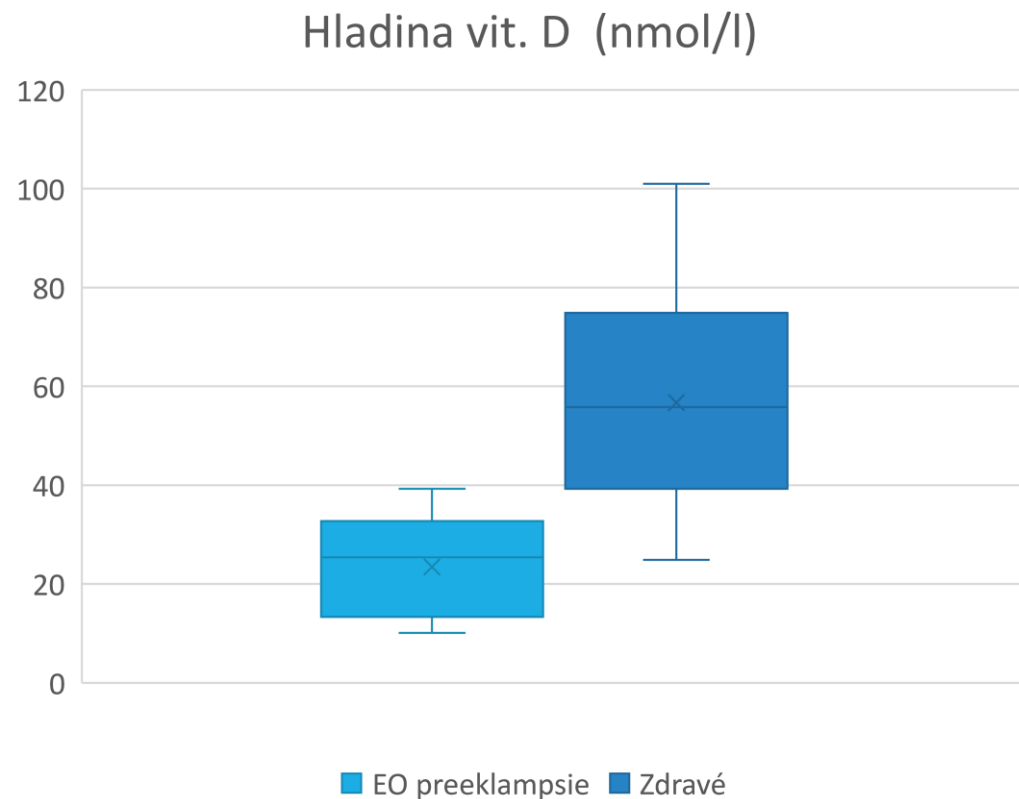
Wagner C: Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus, Nutrients. 2012 Mar; 4(3): 208–230.

Hladiny vitamínu D u těhotných na našem pracovišti (zjišťovány v den SC)

57 pacientek v období 9/18-6/19

Z toho 11 pacientek s preeklampsií,

7 early onset, 4 late onset



Kazuistika č.2

42 letá pacientka, 77kg, g.h. 31+1

OA: nevýznamná, pylorostenóza v dětství

AA: trávy, prach

GA: stp. 9x porod, 2x spont.abort

FA: Fe, kys.listová, vitaminy „CD“(výrobce Finclub, v 1tbl **2,5ug** vitaminu D3) – užila asi 60tbl

NO: 12.gravidita, gestační HT, od 30.t.g.preeklampsie, insuficience placenty,

u plodu podezření na kostní dysplazii dle UZ

S.C. v g.h. 31+1, dítě 990g, Apgar 1-7-7, OTI, UPV, srdeční masáž...

Lab.matky: Vitamin D **10,1 nmol/l**, ACE 13,5

Lab.dítěte: Vitamin D ???

DDD pro těhotné 100ug!



Vítězství !?! Období krizové vědy?

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 26

Vitamin D supplementation for women during pregnancy

„Supplementing pregnant women with vitamin D alone **probably reduces the risk of pre-eclampsia** (risk ratio (RR) 0.48, 95% confidence interval (CI) 0.30 to 0.79; 4 trials, 499 women, moderate-certainty evidence) ,
gestational diabetes, low birthweight and may reduce the risk of severe postpartum haemorrhage.“

- Zahrnuto 30 studií (7033 žen)
- Update review z roku 2016 – doposud platil závěr

„The clinical significance of the increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations is still unclear“

TERAPIE PREEKLAMPSIE

Doporučený postup Management hypertenzních onemocnění v těhotenství

-schválen výborem ČGPS ČLS JEP v lednu 2019

A) Terapie mírné preeklampsie

- p.o. antihypertenziva – lékem 1.volby **methyldopa** –centrální alfa agonista (Dopegyt tbl 250 mg)
max.denní dávka 4x2tbl,

časté NÚ nauzea, vomitus, slabost, sucho v ústech, bolest hlavy, děsivé sny, deprese...

- kardioselektivní betablokátory metoprolol, pindolol, acebutolol
- blokátory Ca kanálu amlodipin, isradipin, (nifedipin)

Např. p.o. medikace methyldopa 4x500mg + metoprolol 3x 50mg + amlodipin 1x 5mg

KI: ACE inhibitory, antagonisté ATII , diuretika, chlorothiazidy

Progrese choroby může být velmi rychlá, jedinou kauzální léčbou je **včasné ukončení těhotenství**

TERAPIE TĚŽKÉ PREEKLAMPSIE

B) Terapie těžké preeklampsie - bezodkladná hospitalizace a léčba:

ANTIHYPERTENZIVA + ANTIKONVULZIVA + MATURACE PLIC PLODU

1) intravenózní antihypertenziva

- Cílem TK 140-160/90-105
- Pro riziko náhlé hypotenze je vhodné kontinuální měření TK!

Trandate 5mg/ml inj sol 5x20ml

Nepresol inj sic. 5x25mg

Ebrantil 25mg inj 5x5ml

50mg inj 5x10ml

Tab. 5 Intravenózní farmakoterapie závažné hypertenze / těžké preeklampsie

1. volba	labetalol i.v.	bolus 10-20 mg i.v. během 1-2 min. pokračovat v kontinuální infuzi 0,5-2 mg/min. i.v. s úpravou podle krevního tlaku (lze podávat opakovaně i bolusy 20-80 mg v intervalu 10-20 minut)
	hydralazin i.v.	iniciální bolus 5-10 mg / 2-5 min. i.v. při přetrvávajícím vysokém TK opakovat bolusy à 10-20 min. v dávce 5-20 mg, výjimečně 40 mg vhodné je i podání v kontinuální infuzi 25-50 mg rychlost se řídí podle odpovědi TK
2. volba	urapidil i.v.	bolus 10-15 mg během 1 minuty pokračovat v kontinuální infuzi 2 mg/min. s úpravou dle TK
výjimečně	nitroprusid i.v.	v úvodní dávce 0,3-1,5 µg/kg za minutu, zvyšovat dle TK průměrná dávka je 3 µg/kg za minutu CAVE u poruchy funkce ledvin
	izosorbid-dinitrát i.v.	počáteční dávka je 1-2 mg/hod. doporučená dávka se pohybuje od 2 do 7 mg/hod. CAVE u poruchy jater a anémie

TERAPIE TĚŽKÉ PREEKLAMPSIE

- 2) antikonvulziva – **MgSO₄ i.v.**, iniciální dávka 4g/10min, poté **1g MgSO₄/hod kont.i.v.** min.24hod
- tedy 12amp MgSO₄ 20%/den rychlostí 5ml/hod!

Mechanismus účinku: periferní neuromuskulární blokáda, snižuje vazospasmy, prevence ložiskové ischemie CNS, tokolytikum, zlepšení průtoku ledvinami a dělohou, ...

KI: vzácné – hyperkalemie, myasthenia gravis, závažné poruchy ledvinných funkcí

Při hladině Mg nad 1,75mmol/l cave projevy předávkování:

- zmatenost, slabost, vymizení patelárního reflexu
- dechový útlum
- hypotenze, AV blokáda, prodloužené PR, QT, hrotnatá T

Terapie předávkování: CaCl₂ 10% 5-10ml i.v., d.p.opakovat

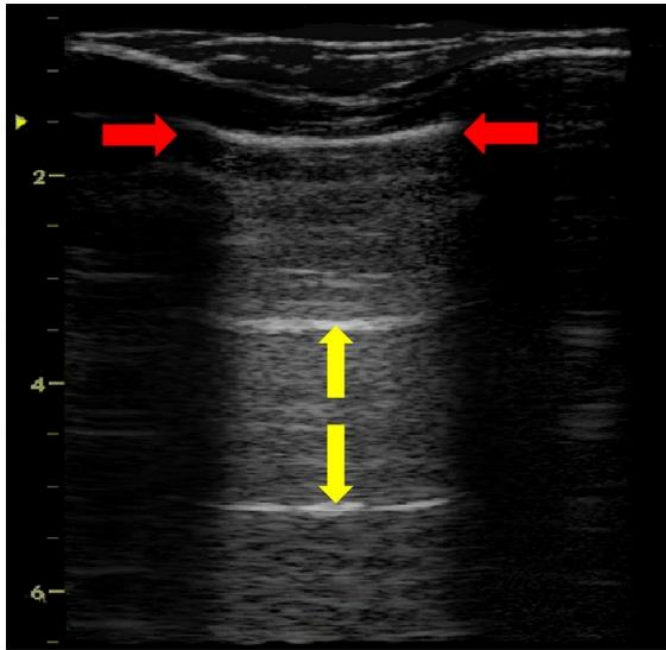
Při neúspěchu MgSO₄ léčby je vhodné podat benzodiazepiny

- 3) Kortikosteroidní léčba k **maturaci plic** plodu – u žen mezi 24. a 35.t.g. (efekt za 48hod)

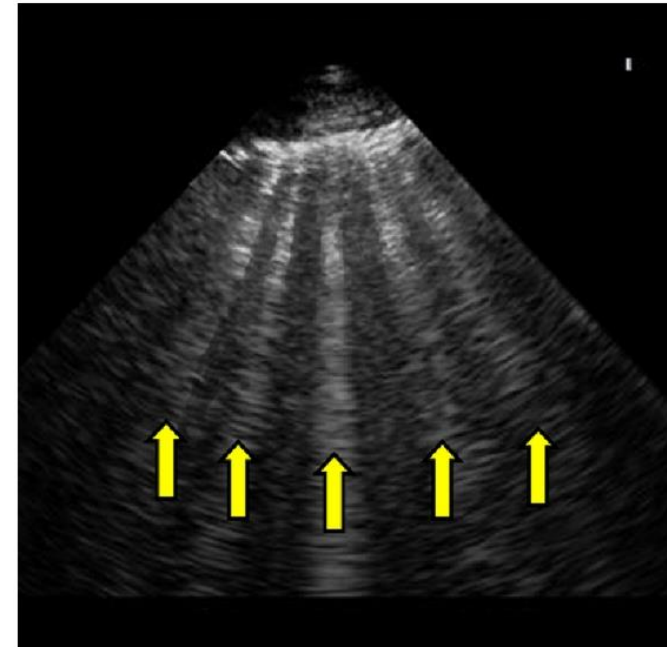
TERAPIE TĚŽKÉ PREEKLAMPSIE

4) Restrikce tekutin- celková dávka by neměla přesahovat **80ml/hod** krystaloidů i.v.

Cave rychlý rozvoj plicního edému (3-6% pacientek), pomůže UZ plic:



norma: **sliding sign**, **A-lines**



plicní edém: **B-lines**

TERAPIE PREEKLAMPSIE

PARADIGMA: Není-li důvod postupovat jinak, řídíme se platnými doporučenými postupy.

REALITA: Zákopová válka.

Indikace k ukončení těhotenství:

- Známky ohrožení plodu
- Těžká preeklampsie **bez reakce na léčbu**
- Akutní postižení ledvin-oligurie
- Plicní edém, kardiální selhávání
- Abrupce placenty – hrozí u 10% žen se závažnou preeklampií, příznaky rozvoje DIC
- Prodromy eklampsie - bolesti hlavy, poruchy visu, epigastrická bolest, zvracení, neklid
- HELLP syndrom



Role anesteziologa v péči o těhotnou s preeklampsií

- kvalitní mezioborová spolupráce, včasný kontakt s rodičkou
- pomoc při stabilizaci vitálních funkcí, d.p. převzetí do resuscitační péče
 - ke zvládnutí hypertenze při prvozáchytu
 - k zajištění vitálních funkcí k transportu in utero do perinatologického centra
 - k překlenutí 48 hod a tím umožnění maturace plic plodu
- epidurální analgezie k porodu ženy s preeklampsií je standartem
- k sectio caesarea snaha o odklon od metody CA ve prospěch neuroaxiálních technik, vždy nutno zvážit individuálně risk versus benefit
- po porodu intenzivní péče, monitorace vitálních funkcí, antihypertenziva, forsírovaná diuréza (Furosemid, Manitol), negativní bilance tekutin, magnesioterapie 24 hod a pozvolná ex

Celková anestezie

Indikace: urgentní císařský řez, nesouhlas rodičky s regionální anestézií, kontraindikace regionální anestezie (klesající trend trombocytů, TRC pod 75)

Preoxygenace, očekávat difficult airway

Volba OT kanyly o menším průměru

Nutno eliminovat hypertenzní reakci na RSI! (Mozková autoregulace snížena, hrozí krvácení do mozku):

- Remifentanil 1-1,5ug/kg i.v.
- Esmolol 1,5mg/kg i.v. ← Esmocard 100mg i.v.

Regionální anestezie

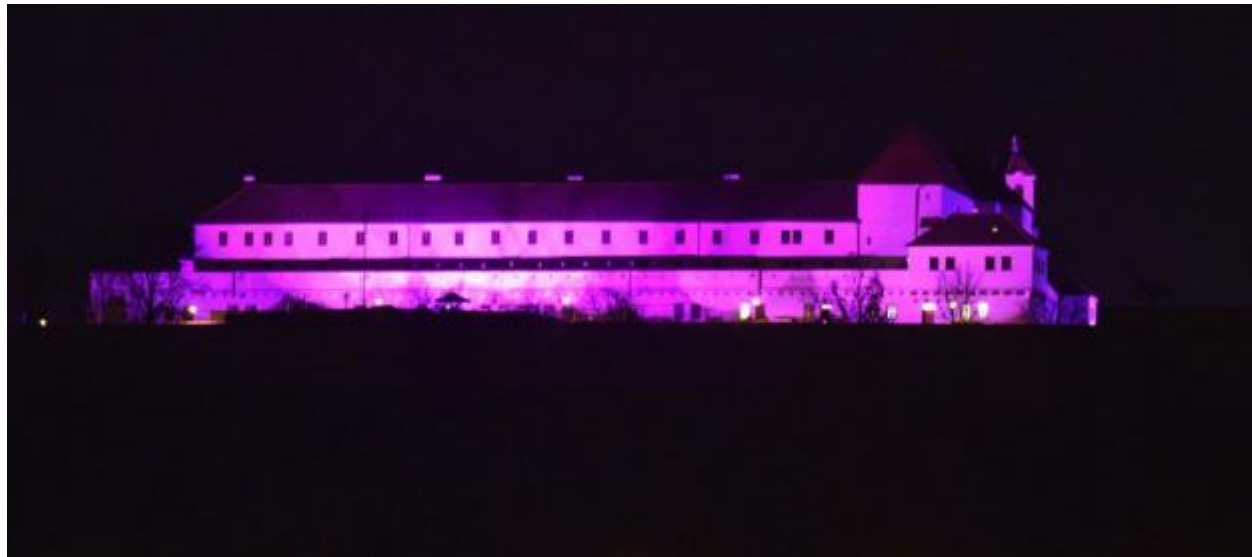
Trombocyty nad 75 jsou pravděpodobně bezpečné, nejsou-li klinické známky krvácení

Tekutinový management 80ml/hod všech tekutin, max 100ml/hod, co-loading + vasopresory

- Phenylephrin – snižuje srd.frekvenci, účinek by měl nastoupit do 30s
- Efedrin – zvyšuje srd.frekvenci, účinek do 90s, dávka 15mg nezhorší fetální acidózu
- Délka trvání hypotenze je důležitější než závažnost hypotenze, nelze váhat, nutno profylakticky řešit ihned, jakmile systolický TK klesne na 80% své vstupní hodnoty

- CAVE dif dg postpunkčních bolestí hlavy – 30% eklamptických křečí se poprvé objeví až postpartálně, 80% žen má bolest hlavy jako prodromální symptom (ve 45% i poruchy visu), zvýšené riziko CMP

Děkuji za pozornost.



Evropský medián porodní hmotnosti pod 2500g je 6,5%, v ČR nad 7% ...
17.11. Světový den předčasně narozených dětí