

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Karolína Krátká

Predikce a diagnostika preeklampsie

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Svancarová

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 27. dubna 2024

Karolína Krátká

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Mgr. Kateřině Svancarové za odborné vedení a poskytnutí mnoha užitečných rad při vypracovávání mé bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Patologie v těhotenství
Název práce:	Predikce a diagnostika preeklampsie
Název práce v AJ:	Prediction and diagnosis of preeclampsia
Datum zadání:	2023-11-30
Datum odevzdání:	2024-04-27
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor práce:	Krátká Karolína
Vedoucí práce:	Mgr. Kateřina Svancarová
Oponent práce:	Mgr. Renata Hrubá, Ph.D.
Abstrakt v ČJ:	<p>Tato přehledová bakalářská práce se zabývá predikcí a diagnostikou preeklampsie. Cílem práce bylo dohledat aktuální poznatky, které se týkají predikce a diagnostiky preeklampsie. Hlavní cíl byl následně rozdělen do tří dílčích cílů. Prvním cílem bylo prozkoumat preeklampsii jako komplikaci těhotenství, její etiologii, diagnostiku a rizikové faktory. Práce se zaměřila také na prevenci preeklampsie za pomoci podání kyseliny acetylsalicylové. Druhý cíl byl zaměřen na prvotrimestrální screening preeklampsie, jak ho definuje The Fetal Medicine Foundation. Třetí cíl měl za úkol předložit dohledatelné aktuální poznatky o rizikových faktorech a hlavních angiogenních markerech v průběhu druhého a třetího trimestru. Dále práce pojednává o léčbě a managementu ukončení těhotenství. Všechny použité poznatky byly čerpány z elektronických databází PubMed, Google Scholar a Web of Science. Práce poskytuje přehled o současném stavu predikce a diagnostiky preeklampsie, které by mohly pomoci v následné péči o těhotné ženy a snížení mateřské a perinatální mortality a morbidity.</p>

Abstrakt v AJ:

This review thesis deals with the prediction and diagnosis of pre-eclampsia. The aim of the thesis was to review the current knowledge regarding the prediction and diagnosis of pre-eclampsia. The main objective was then divided into three sub-objectives. The first objective was to review pre-eclampsia as a complication of pregnancy, its etiology, diagnosis, and risk factors. The thesis also focused on the prevention of pre-eclampsia using acetylsalicylic acid administration. The second objective was focused on the primordial screening for pre-eclampsia as defined by The Fetal Medicine Foundation. The third objective was to present traceable current knowledge on risk factors and major angiogenic markers during the second and third trimesters. Furthermore, the thesis discusses the subsequent management of pregnancy termination. All findings used were extracted from the electronic databases PubMed, Google Scholar, and Web of Science. This bachelor thesis provides an overview of the current state of prediction and diagnosis of pre-eclampsia, which could help in the follow-up care of pregnant women and reduce maternal and perinatal mortality and morbidity.

Klíčová slova v ČJ:

preeklampsie, diagnostika, predikce, PlGF, sFlt-1, rizikové faktory, prvotrimestrální screening, management ukončení těhotenství

Klíčová slova v AJ:

pre-eclampsia, diagnostics, prediction, PlGF, sFlt-1, risks factors, first trimester screening, management of pregnancy

Rozsah:

51 stran / 6 příloh

OBSAH

ÚVOD	7
1 REŠERŠNÍ ČINNOST	9
2 PREEKLAMPSIE	12
2.1 DEFINICE	12
2.2 ETIOLOGIE	13
2.3 RIZIKOVÉ FAKTORY	14
2.4 PREVENCE	15
3 PRVNÍ TRIMESTR	16
3.1 PRVOTRIMESTRÁLNÍ SCREENING PE	16
3.1.1. UtA-PI	18
3.1.2. MAP	19
3.1.3. PAPP-A	20
3.1.4. PIGF	20
3.2 PREVENCE	20
3.3 ROZDĚLENÍ RIZIKA	21
3.4 NÁSLEDNÉ SLEDOVÁNÍ	22
4 DRUHÝ A TŘETÍ TRIMESTR	23
4.1 sFlt-1	24
4.2 POMĚR sFlt-1/PIGF	25
4.3 LÉČBA PREEKLAMPSIE	27
4.4 MANAGEMENT TĚHOTENSTVÍ	28
5 VÝZNAM A LIMITACE	29
ZÁVĚR	30
REFERENČNÍ SEZNAM	32
SEZNAM ZKRATEK	43
SEZNAM PŘÍLOH	45

ÚVOD

Preeklampsie (PE) je multiorgánové onemocnění, které se řadí mezi jeden z nejčastějších důvodů mateřské a perinatální mortality a morbidity, jehož etiologie je stále nedostatečně objasněna (Poon et al., 2019, s. 2). Primárním problémem však nadále zůstává placenta (Dimitriadis et al., 2023, s. 6). Mezi klinické projevy patří hypertenze, proteinurie (více než 300 mg/den) a jiné dysfunkce mateřských orgánů. Žena může být ohrožena renální insuficiencí nebo poškozením jater. Dysfunkce placenty může zase ohrozit plod růstovou restrikcí (McCarthy et al., 2018, s. 72). Preeklampsie se během gravidity rozvíjí přibližně u 3-8 % těhotných žen. Jestliže se preeklampsie včas diagnostikuje, lze většinu úmrtí předejít (Karpova et al., 2023, s. 1). Z důvodu preeklampsie ročně dochází k úmrtí 70 000 žen a až 500 000 perinatálních úmrtí (Velegrakis et al., 2023, s. 2). Jedinou doposud známou účinnou léčbou PE je samotný porod dítěte a porod dysfunkční placenty (Dimitriadis et al., 2023, s. 1).

International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) rozděluje preeklampsii na předtermínovou (preeklampsie se projeví do 37. týdne gravidity), preeklampsii v termínu a poporodní preeklampsii (Dimitriadis et al., 2023, s. 2). Preeklampsie se dá také rozčlenit do podtypů s brzkým (časným) nebo s pozdním nástupem. Mezník pro tyto dva podtypy je 34. gestační týden (Huppertz, 2020, s. 2).

Existuje několik teorií vzniku preeklampsie. Hlavní teorií příčiny vzniku preeklampsie je teorie o nedostatečné cytotrofoblastické invazi spirálních arterií matky. Tento nedostatek poté vede ke špatnému uteroplacentárnímu průtoku a celkové endoteliální dysfunkci (Ngene, Moodley, 2018, s. 6). Avšak proč k nedostatečné invazi spirálních arterií matky dochází, není dosud známo (Vlk, 2015, s. 57). Další uváděnou teorií je teorie genetická. Ta poukazuje na to, že přítomnost preeklampsie v rodinné anamnéze zvyšuje pravděpodobnost jejího výskytu 2 – 5x. Studie z Norska ukázala, že dívky narozené preeklamptické ženě mají dvakrát vyšší pravděpodobnost výskytu preeklampsie během vlastního těhotenství, z čehož vyplývá, že vznik PE byl genetickou predispozicí (Lian et al, 2022, s. 1-2). Díky novým poznatkům se stala nejpravděpodobnější teorií vzniku PE teorie nepoměru angiogenních markerů. Nejvíce pozorovaným angiogenním markerem je placentární růstový faktor (Placental growth factor, PlGF) a solubilní fms-like tyrozinkináza 1 (sFlt-1) (Verlohren et al., 2022, s. 43). V souvislosti s výše uvedenou problematikou je možné si položit otázku: Jaké existují aktuální poznatky v predikci preeklampsie za pomoci angiogenních markerů a jaká je její diagnostika?

Cílem bakalářské práce je sumarizovat aktuální dohledatelné poznatky týkající se predikce a diagnostiky preeklampsie. Dále je cíl specifikován dílčími cíli:

Cíl 1.: Explikace termínu preeklampsie a prozkoumání preeklampsie jako komplikace těhotenství.

Cíl 2.: Sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o stanovení rizika preeklampsie screeningem v I. trimestru těhotenství.

Cíl 3.: Sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o rizikových faktorech a klíčových angiogenních markerech v diagnostice preeklampsie ve II. a III. trimestru těhotenství.

Vstupní literatura:

1. BINDER, Tomáš, 2020. *Nemoci v těhotenství: a řešení vybraných závažných peripartálních stavů*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-2009-3.
2. CALDA, Pavel, 2019. Vyhledávání, prevence a diagnostika preeklampsie. Online. *Labor Aktuell*. Roč. 23, č. 4, s. 4-9. Dostupné z: <https://www.labor-aktuell.cz/vyhledavani-prevence-a-diagnostika-preeklampsie>. [cit. 2023-11-04].
3. ĽUBUŠKÝ, Marek a ROUBALOVÁ, Lucie, 2019. Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství. Online. *Labor Aktuell*. Roč. 2, č. 23, s. 11-15. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/129.pdf>. [cit. 2023-10-12].
4. ROZTOČIL, Aleš, 2017. *Moderní porodnictví*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-247-5753-7.
5. VLK, Radovan, [2015]. *Preeklampsie*. Jessenius. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-460-9.

1 REŠERŠNÍ ČINNOST

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: preeklampsie, diagnostika, predikce, PlGF, sFlt-1, rizikové faktory, prvotrimestrální screening, management ukončení těhotenství

Klíčová slova v AJ: preeclampsia, diagnostics, prediction, PlGF, sFlt-1, risks factors, first trimester screening, management of pregnancy

Jazyk: anglický, český

Období: 2015 – 2023



DATABÁZE

PUBMED, Google Scholar, Web of Science



Nalezeno 160 článků.



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

Duplicitní články

Články nespĺňující kritéria rešeršní činnosti

Články neodpovídající tématu bakalářské práce



SUMARIZACE POUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

PUBMED - 16

Google Scholar - 35

Web of Science - 13



SUMARIZACE DOHLEDATELNÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica – 2 články
American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM – 1 článek
American Journal of Obstetrics and Gynecology – 6 článků
American Journal of Perinatology – 1 článek
Archives of Gynecology and Obstetrics – 1 článek
Archives of Medical Science – 1 článek
Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology – 1 článek
Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease – 2 články
BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology – 1 článek
Children – 1 článek
Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology – 2 články
Clinical Chemistry – 1 článek
Cureus – 2 články
Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology – 1 článek
EBioMedicine – 2 články
F1000Research – 1 článek
Fetal Diagnosis and Therapy – 1 článek
Frontiers in Medicine – 1 článek
Hypertension – 2 články
Hypertension Research – 2 články
Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research – 1 článek
International Journal of Gynecology & Obstetrics – 3 články
International Journal of Molecular Medicine – 1 článek
International Journal of Molecular Sciences – 4 články
International Journal of Preventive Medicine – 1 článek
International Journal of Reproductive BioMedicine – 1 článek
International Journal of Women's Health – 2 články
Journal of Clinical Medicine – 1 článek
Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction – 1 článek
Journal of Perinatal Medicine – 1 článek
Kidney360 – 1 článek

Labor Aktuell – 2 články
Maternal-Fetal Medicine – 1 článek
Medicina – 1 článek
Nature Reviews Disease Primers – 1 článek
Obesity Research & Clinical Practice – 1 článek
Pregnancy Hypertension – 4 články
Sexual & Reproductive Healthcare – 1 článek
Trials – 1 článek
Ultrasound in Obstetrics & Gynecology – 3 články



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito celkem **64** článků, **2** odborné knihy
a **1** doporučený postup.

2 PREEKLAMPSIE

Preeklampsie se řadí mezi hypertenzní onemocnění, které je vázané čistě na těhotenství. Hypertenzní poruchy v těhotenství představují valnou většinu mortality a morbiditu. Dle Centra pro kontrolu nemocí (CDC – Centers for disease control) patří hypertenzní onemocnění, včetně preeklampsie, až k 7 % všech úmrtí matek (Bisson et al., 2023, s.1). Historie preeklampsie se datuje až k létům Hippokrata. Ten ji poprvé popsal v jednom ze svých aforismů: „Křeče vznikají buď z přeplnění, nebo z vyčerpání.“ Hippokrates pozoroval nečekaný výskyt mateřských křečí, když preeklampsie přecházela v eklampsii. Eklampsie byla zřejmě zaměňována s epilepsií, ale jako samostatná jednotka byla popsána až na začátku 18. století. Pojem preeklampsie se přidružuje Gutschovi, který toto pojmenování použil v roce 1776. Uplynulo však mnoho let, než byla preeklampsie dobře zdokumentována a přijata jako samostatné onemocnění. Na přelomu 19. a 20. století, kdy bylo možné měřit bílkovinu v moči a zavedlo se také měření krevního tlaku, se preeklampsie stala oficiálním předstupněm eklampsie. Kvůli toxinům, o nichž se předpokládalo, že se v těle těhotných nacházejí, se preeklampsie před 150 lety běžně nazývala jako toxémie těhotenství. Tento pojem se v dnešní době již nepoužívá. Preeklampsie se dnes považuje za multisystémovou poruchu s triádou příznaků: hypertenze, proteinurie a otoky (Kurjak et al., 2022, s. 138). Takzvaná triáda příznaků však byla nahrazena pouze na zvýšený krevní tlak a dysfunkci mateřských orgánů, ať už renální, jaterní, neurologickou nebo placentární (Tanner et al., 2022, s. 836).

2.1 DEFINICE

Preeklampsie je jedno z nejzávažnějších onemocnění, které může ženu během těhotenství postihnout. Vyskytuje se pouze tehdy, kdy se v těle nachází, nebo byla v nedávnou přítomna placenta. Jedná se o komplexně multiorgánové onemocnění diagnostikované náhle zjištěnou hypertenzí (nad 140/90 mmHg) objevující se nejčastěji po 20. týdnu těhotenství a alespoň jednou přidruženou komplikací. Mezi ty patří proteinurie (nad 0,3 g/den), uteroplacentární dysfunkce nebo dysfunkce jednoho či více mateřských orgánů (játra, ledviny, plíce, mozek) (Dimitriadis et al., 2023, s. 1 – 3). Preeklampsii klasifikujeme dle závažnosti příznaků na mírnou a těžkou formu. Mírná forma PE se vyznačuje systolickým krevním tlakem od 140 – 159 mmHg a diastolickým tlakem v rozmezí 90 – 109 mmHg. Dále je doprovázena výskytem bílkoviny v moči v rozsahu 0,3 – 5 g za 24 hodin. Těžká forma PE se projevuje krevním tlakem vyšším než 160/110 mmHg, proteinurií nad 5 g/den, sníženou diurézou, bolestí pravého hypochondria, poruchou vizu, nebo cefaleou (Vlk, 2015, s. 40). V klinické praxi se PE

častěji dělí podle nástupu příznaku na časnou PE (early onset preeclampsia – EOPE), která se projevuje před 34. gestačním týdnem a pozdní PE (late onset preeclampsia – LOPE) projevující se po 34. gestačním týdnu. EOPE představuje procentuálně pouze malou část všech případů PE, v rozmezí 5 – 20 %. Tento podtyp PE je často znám jako „placentární preeklampsie“, jelikož se všeobecně uznává, že primární příčinou vzniku je právě placenta. V případě pozdní PE, druhého typu v rámci tohoto dělení, nastupují příznaky až po 34. týdnu těhotenství. V takovém případě bývá PE často označována jako tzv. „mateřský syndrom, mateřská preeklampsie“. Naprosto většina všech případů preeklampsie na světě spadá právě pod LOPE, což představuje až 80 % všech případů onemocnění (Marín et al., 2020, s. 3). LOPE se častěji vyskytuje u žen obézních, u žen s kardiovaskulárním onemocněním, s diabetem nebo u žen s vícečetným těhotenstvím (JEP, D. P. Č. Č., 2019, s. 3).

2.2 ETIOLOGIE

Etiologie takto závažného onemocnění zůstává medicínským specialistům stále neobjasněna, avšak existuje několik teorií jejího vzniku. Hlavním faktorem vzniku preeklampsie zůstává patologická placentace. Stále neobjasněna zůstává samotná příčina nedostatečné invaze (Vlk, 2015, s. 52 – 57). U zdravého těhotenství proniká cytotrofoblast do děložního myometria a spirálních tepen matky, kde vytváří bohatou síť anastomóz. Ty mají následně za úkol prokrvovat placentu a plod. U pacientek s preeklampií se u cytotrofoblastu nevyvine dostatečně invazivní fenotyp k vytvoření těchto robustních anastomóz. Během tohoto procesu nenastává dostatečná přeměna spirálních arterií matky. Tyto abnormální krevní cévy mají snížený průtok, což později vede k nízkému přísunu kyslíku a k ischemii (Bisson et al., 2023, s. 3). Teorie zánětlivé reakce závisí na srovnání fyziologické placenty a placenty ženy, u níž se projevila preeklampsie. Placenta preeklamptické ženy nese známky zánětu, který vede k abnormální přestavbě spirálních arterií matky a ke zvýšené vazokonstrikci cév. To má za následek malformaci placenty a zhoršení jejího prokrvení. Konečným výsledkem je vznik otoků, proteinurie, preeklampsie a v některých případech dochází až ke ztrátě těhotenství (Lian et al., 2022, s. 3). Vlk ve své knize uvádí, že Huppertz na základě jeho vlastních výzkumů vyslovil teorii. Jeho teorie uvádí, že preeklampsie vzniká ještě dříve než remodeling cév, který začíná na konci prvního trimestru a končí okolo 18. – 20. týdne gravidity. Domnívá se, že možnost abnormálního vývoje placenty se projevuje již ve stádiu přeměny moruly na trofoblast, nebo opožděnou diferenciací cytotrofoblastu na syncytiotrofoblast. Z toho vyplývá, že k abnormalitě, která později vyústí v rozvoj preeklampsie, dochází už v období samotné implantace, nebo s velkou pravděpodobností i dříve (Vlk, 2015, s. 55-59).

Již v 70. letech 19. století byl v literatuře popsán genetický fenomén vzniku PE s ohledem na rodinnou anamnézu. V dnešní době bylo navrženo mnoho genetických modelů jejího vzniku, včetně Mendelových zákonů dědičnosti. Výskyt preeklampsie v blízké rodinné anamnéze může zvýšit riziko vzniku o 24 % – 163 %. Avšak žádné genetické hypotézy nedokáží preeklampsii řádně vysvětlit. Proto se předpokládá, že vznik preeklampsie je výsledkem složitých interakcí mezi genotypy matky, plodu a mezi faktory vnějšího prostředí (Lian et al., 2022, s. 1 – 3).

Dvoustupňová teorie vzniku preeklampsie popisuje, že 1. stupeň je podmíněn dysfunkcí placenty, která způsobuje stres syncytiotrofoblastu a ten má v druhé fázi dvoustupňové teorie za následek klinickou manifestaci onemocnění (Dimitriadis et al., 2023, s. 6). Špatně prokrvená placenta v první fázi dvoustupňové teorie, způsobuje zvýšenou produkci angiogenních markerů. Tyto faktory, včetně sFlt-1 (solubilní fms-like tryosinkináza-1) a sEng (solubilní endoglin), přispívají k dysfunkci endotelu cév tím, že na sebe navážou vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor) a transformující růstový faktor-β1 (TGF-β1 – transforming growth factor-β1). Tyto dva faktory se podílejí na správné funkčnosti endotelu cév (Kornacki, Wender-Ozegowska, 2020, s. 1371). Angiogenní nerovnováha v krevním oběhu matky je jednou z nejrozsáhlejších teorií, která je stále diskutována. Placenta je s angiogenní nerovnováhou úzce spojena. Cirkulující hladiny anti-angiogenního faktoru sFlt-1 se u žen s preeklampsií zvyšují, zatímco hladina pro-angiogenního placentárního růstového faktoru (PlGF) klesá před nástupem klinických příznaků. Právě poměr těchto dvou angiogenních markerů (sFlt-1/PlGF) nám v dnešní době pomáhá predikovat rozvoj preeklampsie a určuje tak následnou péči o ženu a plod (Poon et al., 2020, s. 5).

2.3 RIZIKOVÉ FAKTORY

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sestrojila tabulku rizikových faktorů, které by měly pomoci identifikovat hrozící rozvoj preeklampsie (Duhig et al., 2018, s. 2). Klasifikace žen dle NICE z roku 2019 rozčleňuje ženy na dvě skupiny – s vysokým a středním rizikem rozvoje PE. Mezi středně rizikové faktory řadíme: nullipary, věk nad 40 let, interval těhotenství delší než 10 let, vícečetné těhotenství či rodinnou anamnézu (Fox et al., 2019, s. 2). American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) stanovila vysoké rizikové faktory pro vznik preeklampsie. Patří mezi ně dříve prodělaná preeklampsie, chronická hypertenze, diabetes mellitus, onemocnění ledvin, anebo autoimunní onemocnění, jako je lupus. Je známo, že ženy černé barvy pleti jsou k rozvoji preeklampsie náchylnější než jejich bílé protějšky, tudíž se i černá rasa řadí mezi rizikový faktor (Bisson et al., 2023, s. 2). U žen, které trpí preexistující (chronickou) hypertenzí, se PE vyskytuje 3 – 5x častěji než u žen, které

jsou v době početí normotenzní (Stepan et al., 2020, s. 922). Podíl matky a otce na fetálních genech hraje na vzniku preeklampsie zásadní roli, protože podporuje patologickou placentaci. U primigravid s rodinnou anamnézou preeklampsie je riziko rozvoje PE dvakrát až pětkrát vyšší. Riziko preeklampsie se zvyšuje i v případě, že otec potomka je narozen z preeklamptického těhotenství. Geny sFlt-1 jsou umístěny na 13. chromozomu, proto je pozorováno vysoké riziko vzniku PE i u žen s trisomií 13 (Bajpai et al., 2023, s. 1513).

2.4 PREVENCE

Všechny tyto rizikové faktory byly formulovány na základně doposud největší metaanalýzy klinických studií, kterou provedl Bartsch a kolektiv. Přítomnost jednoho vysoce rizikového faktoru, nebo dvou a více středně vysokých rizikových faktorů se používá jako pomůcka při rozhodování o zahájení profylaktické léčby kyselinou acetylsalicylovou (ASA – např. Aspirin). V současnosti je ASA jediným lékem s vysokými výsledky účinnosti při prevenci rozvoje preeklampsie. Podmínkou je podání léku před 16. týdnem gravidity (Fox et al., 2019, s. 2). Důvody pro léčbu preeklampsie nízkými dávkami Aspirinu se objevily v 70. letech 20. století, kdy byly objeveny tromboxan (silný vazokonstriktor a látka agregující trombocyty) a prostacyklin (vazodilatátor a inhibitor agregace trombocytů). Oba jsou syntetizovány z kyseliny arachidonové působením cyklooxygenázy za vzniku prostaglandinu H₂. Ten je poté přeměněn na tromboxan a prostacyklin. Zdravá placenta produkuje stejné množství tromboxanu a prostacyklinu. Zatímco preeklamptická placenta produkovala 7x více tromboxanu než prostacyklinu. (Walsh, Strauss, 2021, s. 1-2). Aspirin patří do skupiny nesteroidních analgetik a antipyretik s protizánětlivým účinkem (Rolnik et al., 2022, s. 1109). Užíváním ASA dochází ke snížení hladin tromboxanu, zatímco prostacyklin zůstává neovlivněn v jeho obvyklých hodnotách. Tím pádem nenastává převaha agregačních schopností tromboxanu a možnost vzniku trombóz. Dále nedochází k poškození funkce cév, které jsou hlavním problémem PE (Vlk, 2015, s. 145). Dle studie ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) je optimální denní dávka Aspirinu 150 mg, per os (Lůbušský, Roubalová, 2019, s. 13 – 14). Aspirin byl ve studii ASPRE podáván v době spánku, a to na základě předchozí studie zahrnující 350 vysoce rizikových žen. Tato studie porovnávala různé časy podávání, z kterých pak vyplynulo, že nejlepší účinek Aspirinu nastal při užívání v nočních hodinách (Rolnik et al., 2022, s. 1100). Užívání Aspirinu by mělo být vždy ukončeno do 36. týdne těhotenství kvůli obavám z krvácení do mozku u plodu a novorozence (Lůbušský, Roubalová, 2019, s. 13 – 14).

3 PRVNÍ TRIMESTR

Všechny těhotné ženy by měly podstoupit screening na PE v brzkém stádiu těhotenství (Poon et al., 2019, s.4). Včasné posouzení rizik těhotenských komplikací na začátku gravidity má zlepšit následný průběh těhotenství a individualizovat přístup k budoucí matce. Hlavním cílem návštěvy během prvotrimestrálního screeningu, který probíhá v rozmezí 11. – 13. týdne těhotenství vždy bylo: určit vitalitu plodu, chorionicitu, dataci těhotenství a provedení kombinovaného screeningu na chromozomální abnormality plodu. Od 11. – 13. týdne těhotenství je možné ženy rozdělit do kategorií podle výše rizika. První skupina s nízkým rizikem těhotenských komplikací má podstatně snížený počet lékařských návštěv. Skupina těhotných s vysokým rizikem těhotenských komplikací je pod vysokým dohledem specialistů (Bouariu et al., 2022, s. 1 – 2). NICE a ACOG doporučovali posuzovat riziko výskytu PE založené pouze na rizikových faktorech matky. Mezitím The Fetal Medicine Foundation (FMF) vynalezlo alternativní screeningový nástroj pro vyhodnocení specifického rizika PE pro každou ženu na základě Bayesova teorému, který kombinuje jak rizikové faktory matky, tak biochemické a biofyzické testy (Amodeo et al., 2021, s. 814). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) vyzývá, aby všechny země přijaly a podpořily tuto strategii k zajištění kombinovaného screeningu na PE (Poon et al., 2019, s. 4). V České republice zatím není žádná správná metodika kombinovaného screeningu na PE definována ani jednou z institucí, která se stará o péči o těhotné ženy (Lubušký, Roubalová, 2019, s. 11 – 12).

3.1 PRVOTRIMESTRÁLNÍ SCREENING PE

Screening používaný k předpovědi preeklampsie je výhodný z několika důvodů. Jestliže je žena přiřazena do skupiny s vysokým rizikem rozvoje preeklampsie, je možné včas nasadit profylaktickou léčbu kyselinou acetylsalicylovou. Žena i plod jsou v rizikové péči pod vysokým dohledem, aby docházelo k co nejmenší mateřské mortalitě a morbiditě (Malone et al., 2022, s. 1374). Studie prokázaly snížení časné PE po profylaktické léčbě aspirinem až o 62 % (Bujold, 2022, s. 324).

Rizikový model pro predikci časné PE byl vyvinut prof. Nicolaidese et al., podporovaný nadací FMF a byl proveden v několika kohortách po celém světě (Bujold, 2022, s. 324). Mezinárodně používaný rizikový model od FMF využívá kombinaci mateřských faktorů, dopplerovského vyšetření a biologických měření k výpočtu rizika PE. Senzitivita tohoto modelu je 79 % a specifická 90 %. Například v Nizozemí se nejčastěji pro výpočet rizika PE

používá model od NICE. Tato metoda obsahuje pouze kontrolní seznam rizik namísto algoritmu předpovědi PE. Citlivost testu je pouhých 30 % a specifická 80 % (Strijbos et al., 2023, s. 1).

Rozsáhlé výzkumy vedly k identifikaci čtyř užitečných biomarkerů během kombinovaného screeningu PE v I. trimestru. Během screeningového vyšetření měříme: hodnotu středního arteriálního tlaku (MAP – mean arterial pressure), pulsatilní index v děložních arteriích (UtA-PI – uterine artery pulsatility index), specifický těhotenský protein-A (PAPP-A – pregnancy associated plasma protein-A) a PlGF (Poon et al., 2019, s. 13– 14). Všechny hodnoty těchto biomarkerů jsou později převedeny na MoM, tzv. násobky očekávaného mediánu, které se následně kombinují s faktory matky (Poon et al., 2020, s. 6). Tento nový algoritmus screeningu je vyvinut a ověřen pro předpověď časně PE. Správně dokáže odhalit až 82 % PE s časným nástupem. Pokud se tento algoritmus používá k detekci, komu nabídnout profylaktickou léčbu aspirinem k rozvoji PE, významně snižuje počet předčasných porodů. To nadále snižuje náklady nemocnic, následně snižuje i rodinné náklady, které k předčasným porodům patří. Několik mezinárodních společností podporuje zavedení kombinovaného screeningu EOPE. Avšak vysoké náklady, které jsou způsobeny potřebnými ultrazvukovými znalostmi a schopností provedení biochemických testů na PlGF způsobují, že zavedení testu nebylo všestranně možné (MacDonald et al., 2022, s. 3). Nejlepší kombinovaný screening je takový, kde můžeme naměřit všechny 4 biomarkery. Existuje i možnost, že nelze změřit PlGF nebo UtA-PI, v tom případě se využívají rizikové faktory matky v kombinaci s MAP. Jestliže je specifický těhotenský protein-A měřen pro rutinní screening chromozomálních abnormalit, smí se výsledek zahrnout i do posouzení PE. Pokud je riziko kombinovaného screeningu vyhodnoceno jako 1 ze 100, považuje se žena za vysoce rizikovou (Poon et al., 2019, s. 4). Studie, která byla provedena Hymavathi et al., dospěla k závěru, že ženy, které jsou náchylné k rozvoji PE měly během I. a II. trimestru hladiny UtA-PI, MAP a poměr albumin/kreatin v moči vyšší než normotenzní ženy (Hymavathi et al., 2021, s. 228).

Algoritmus kombinovaného screeningu na PE v prvním trimestru byl poprvé vyvinut ze studie 58 884 jednočetných těhotenství v průběhu 11. – 13. gestačního týdne. Studie zahrnovala 1426 žen, u kterých se v průběhu těhotenství rozvinula preeklampsie (Chaemsaihong et al., 2022, s. 1078). Odhadované míry detekce EOPE byly 77 % a ostatních typů PE 54 % při míře 10 % falešně pozitivních (FRP – false positivity rate). Následně byly získány výsledky z prospektivního screeningu u 35 948 jednočetných gravidit, včetně 1058 případů s rozvojem předčasné PE, tedy 2,9 % ze sledovaných těhotných žen. Tato data byla použita k aktualizaci původního algoritmu screeningu. Míra detekce u předčasné preeklampsie byla 75 %, s falešnou pozitivitou 10 %. Míry detekce pro termínovou PE byly 47 % s FRP 10 %. Ve studii ASPRE

bylo zahrnuto 26 941 žen z 13 porodnic z šesti zemí (Španělsko, Itálie, Belgie, Řecko, Izrael a Spojené království), kde po úpravě na vliv ASA vznikla míra detekce na předčasnou PE 77 %, pozdní PE 43 %, s FRP 9,2 % (Poon et al., 2019, s. 14). Doposud největší studií pro vývoj kombinovaného screeningu FMF provedl Tan a kolektiv. Studie byla provedena celkem u 61 174 žen ze tří screeningových prospektivních studií, včetně 1770 případů PE (2,9 %). Nejlepšího výkonu predikce bylo dosaženo kombinací mateřských rizikových faktorů s MAP, UtA-PI a PIGF, známé také pod názvem FMF triple test. Míry detekce byly pro velmi časnou PE 90 %, předčasnou PE 75 % a termínovou 41 % PE při 10 % FRP. O’Gorman et al. provedl celoevropskou studii na ověření správnosti FMF kombinovaného screeningu u 8775 těhotenství (Chaemsaithong et al., 2022, s. 1078). Validační multicentrická studie O’Gormana et al. potvrdila, že se opravdu jedná o vynikající algoritmus s mírou detekce: 100 % pro PE před 32. gestačním týdnem, 75 % pro PE objevující se do 37. týdne těhotenství a 43 % pro PE po 37. týdnu gravidity. Studie SPREE (screening programme for pre-eclampsia) porovnávala výkonnost algoritmu FMF a screeningu založeném na pokynech NICE, kde metoda NICE prokázala slabou diagnostickou přesnost v porovnání s FMF algoritmem. Na základě těchto důkazů schválila FIGO algoritmus FMF a doporučila jeho použití na detekci PE v prvním trimestru (Amodeo et al., 2021, s. 814). NICE a ACOG zatím, navzdory veškerých studií s kvalitními důkazy o výkonnosti FMF algoritmu, stále ještě schvalují vyhledávání rizikových žen podle rizikových faktorů a anamnézy (Creswell et al., 2023, s. 259).

Wright et al. provedli studii, ve které chtěli docílit, aby se náklady na kombinovaný screening PE v I. trimestru snížily. Zjistili, že dvoustupňový model screeningu vykazuje podobnou pozitivitu jako algoritmus FMF za daleko nižších nákladů. Zkoumali provedení prvního stupně u celé populace a rozdělili výsledky na negativní ženy s nízkým rizikem a pozitivní ženy, kde je potřeba dalšího testování. Následně skupina pozitivních žen z 1. stupně podstoupila 2. stupeň modelu (Wright et al., 2020, s. 18 – 20). U 1. stupně byla zahrnuta celá populace na podkladu mateřských faktorů s MAP a pouze vybraná část, která vyšla jako pozitivní byla dále testována pomocí UtA-PI a PIGF (Poon et al., 2019, s. 52).

3.1.1. UtA-PI

UtA-PI je ultrazvukové vyšetření sloužící k monitoraci stavu plodu, avšak lze jej použít i pro zobrazení cirkulace uteroplacentárního řečiště pomocí Dopplerovského vyšetření děložních arterií (Vlk, 2015, s. 128 – 129). Doppler umožňuje nepřímé měření vaskulární rezistence placenty, která je často zvýšena při neúplné transformaci děložních spirálních arterií. Jedná se o jev spojený s rozvojem PE, proto je možné UtA-PI použít pro predikci rozvoje

PE (Demers et al., 2019, s. 930 – 931). Přístup k arterii je možný po celou dobu trvání těhotenství, jak abdominálním, tak vaginálním ultrazvukem. Malone et al. ve svém článku ale napsal, že použití vaginální sondy může zvýšit hodnoty pulsatilního indexu (Malone et al., 2022, s. 1377).

Podle doporučení FMF se na měření UtA-PI používá transabdominální ultrazvuk, a to k získání sagitálního řezu dělohou a zajištění vnitřních cervikálních os (Chaemsaitong et al., 2022, s. 1088). Jakmile jsou získány tři podobné vlny, vypočte se střední hodnota levé a pravé děložní tepny. Měření UtA-PI musí provádět pouze specialisté, kteří obdrželi osvědčení pro způsobilost od FMF (Poon et al., 2019, s. 19). Podle Martin et al. může UtA-PI vyšší než 95. centil během 11. – 13. týdne gestace predikovat až 27 % PE a 60 % preeklampsie vyžadující porod již před 32. týdnem (Demers et al., 2019, s. 931). Chirilă et al. ve své studii uvádí, že hodnoty pulsatilního indexu děložních tepen během 11. – 14. týdne větší než 90. centil předpovídají 48 % případů EOPE a 26 % ostatních typů PE. Během této studie se zaměřili také na zářezy, tzv. notche (Chirilă et al., 2023, s. 4 – 5). Notch je pokles toku v časně diastole (Vlk, 2015, s. 130). Zjistilo se, že během prvního trimestru je pokles toku v časně diastole poměrně častým jevem, a to až v 43 % případech těhotných žen. Proto zůstává měření průměru UtA-PI nadále zlatým standardem Dopplerovského vyšetření při predikci PE (Chirilă et al., 2023, s. 4). Vlk ve své knize uvádí, že prvotrimestrální měření UtA-PI má menší senzitivitu ve srovnání s měřením během trimestru druhého, kde zvýšené UtA-PI hraje významnou roli v predikci PE (Vlk, 2015, s. 132).

3.1.2. MAP

MAP patří mezi jeden ze dvou biofyzikálních parametrů měřených během prvotrimestrálního screeningu na PE (Lubušký, Roubalová, 2019, s. 12). Hodnota středního arteriálního tlaku je dána výpočtem systolického (sBP – systolic blood pressure) a diastolického tlaku (dBP – diastolic blood pressure) ze vzorce $MAP = dBP + (sBP - dBP) / 3$ (Poon et al., 2019, s. 16). Podle protokolů pro měření MAP by žena měla být vsedě, opřená zády o opěradlo s nohama položenými pevně na zemi. Pro správnost měření je také důležité myslet na správnou velikost manžety (Chaemsaitong et al., 2022, s. 1087 – 1090). Měří se vždy dvakrát na obou pažích zároveň v minutových intervalech. K vložení do kalkulátoru je zapotřebí získat čtyři sady sBP a dBP (Poon et al., 2019, s. 16). Můžeme měřit několikrát za sebou, důležité pro nás je, aby nám ve dvou, po sobě jdoucích měřeních, vznikl menší rozdíl než 10 mmHg systolického tlaku a 6 mmHg diastolického tlaku (Vlk, 2015, 122).

Zvýšený krevní tlak byl společně v kombinaci s ostatními prediktivními markery spojen s rizikem rozvoje PE. Cnossen et al. v roce 2008 zkoumal účinnost systolického a diastolického tlaku v porovnání s měřením MAP. Zjistili, že MAP má vyšší interval spolehlivosti (CI – confidence interval) a to v hodnotě 95 % (Townsend et al., 2019, s. 21).

3.1.3. PAPP-A

Specificky těhotenský protein-A je vysokomolekulární glykoprotein, který je syntetizovaný placentárním trofoblastem. PAPP-A je vylučován do krevního oběhu matky a hraje důležitou roli v růstu plodu a placenty (Rybak-Krzyszowska et al., 2023, s. 4). Jedná se o protein, který je dobře zavedeným biomarkerem při screeningu trisomií 21, 18 a 13 během prvního trimestru (Poon et al., 2019, s. 19). Koncentrace PAPP-A v období těhotenství masivně narůstá. Během prvního trimestru jsou hodnoty PAPP-A 100x vyšší a během třetího trimestru dosahují hodnot až 10000x vyšších než u netěhotných žen (Rybak-Krzyszowska et al., 2023, s. 4). V případě preeklamptického těhotenství je hladina PAPP-A významně snížena (Malone et al., 2022, s. 1377). Poon et al. napsali, že PAPP-A je užitečným screeningovým biomarkerem v případě, kdy není k dispozici měření PlGF a UtA-PI (Poon et al., 2019, s. 18).

3.1.4. PlGF

Placentární růstový faktor je jeden z velice důležitých pro-angiogenních faktorů patřící do rodiny VEGF (Deshpande et al., 2021, s. 757). PlGF je produkován trofoblastickými buňkami. Studie ukázaly, že ženy, u kterých se projevila PE, měly hodnoty PlGF snížené již během prvního trimestru (Poon et al., 2019, s. 18). Hladina PlGF je v nižších hodnotách nejspíš z důvodu navázání na zvýšené množství cirkulujícího sFlt-1, než z důvodu že by byla jeho samotná produkce placentou snížena (Vlk, 2015, s. 126). Sérové hladiny cirkulujícího PlGF se značně liší i podle charakteristik matky. Zvýšenou hladinu může způsobit kouření cigaret, afrokaribský, jihoasijský a východoasijský původ. Na druhou stranu snížené hladiny může ovlivnit obezita nebo inzulin-dependentní diabetes mellitus (DM) (Creswell, s. 257). Svého maxima dosáhne během 30. týdne gravidity a pak pomalu klesá, jedná-li se o fyziologické těhotenství (Hurrell et al., 2022, s. 2). Hodnoty PlGF začínají klesat 9 – 11 týdnů před klinickým nástupem PE (Chirilă et al., 2023, s. 3).

3.2 PREVENENCE

Obezita a nadměrné přibírání během těhotenství vede k většímu riziku rozvoji preeklampsie a gestační hypertenze. Mostello et al. zjistili, že pokud žena s preeklampsií v anamnéze zhubne

mezi dvěma těhotenstvími, rapidně se sníží riziko vzniku PE v následujícím těhotenství. Keshavarz and Babae v Íránu uvedli obezitu jako nezávislý faktor zodpovědný za vznik PE (Rasouli et al., 2019, s. 3 – 4). Ke snížení rizika rozvoje PE má dobrý vliv pravidelný pohyb a aerobní cvičení (Vlk, 2015, s. 141). Samotná chůze a úprava stravovacího stylu se smí považovat za prevenci PE (Rasouli et al., 2019, s. 6). Směrnice od ISSHP doporučuje cvičení z důvodu snížení pravděpodobnosti vzniku gestační hypertenze a PE. Metaanalýza 27 studií potvrdila snížení pravděpodobnosti vzniku PE o 25 %, jestliže žena cvičí v rozsahu 260 metabolických ekvivalentů (MET – metabolic equivalents of task) v minutách týdně (Dimitriadis et al., 2023, s. 11). He et al. prováděli metaanalýzu devatenácti kohortových studií, kde měli za cíl zjistit, zda má obezita a nadváha matky před otěhotněním vliv na rozvoj PE. Podle jejich zjištění existuje podstatná souvislost mezi preeklampsií a obezitou, či nadváhou. Pozorovaná souvislost mezi BMI (body mass index) matky a PE může být zkreslena DM, nebo chronickou hypertenzí (He et al., 2020, s. 30 – 31).

V roce 2009 byla v Dánsku pravidelná konzumace kyseliny listové a multivitaminů před otěhotněním a těsně po otěhotnění u žen se správným BMI spojena s nižším rizikem rozvoje PE. Ve studii prováděné Wen et al. v Kanadě z roku 2013 je kyselina listová účinnou prevencí preeklampsie. Dávka doplňků kyseliny listové v množství 4 mg byla podávána v rozmezí od 8. – 16. týdne gravidity až do porodu (Rasouli et al., 2019, s. 5). Vlk ve své knize uvádí, že kanadská studie na necelých 3000 ženách prokázala snížení výskytu PE po užití kyseliny listové až o 63 %, ale žádná jiná studie tato data nepotvrdila (Vlk, 2015, s. 149). Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje jako prevenci PE užívání suplementů vápníku ženám, které mají jeho příjem snížený (Christiansen et al., 2022, s. 1045). U žen s vysokým rizikem rozvoje PE doporučují dávky vápníku i směrnice ISSHP (Dimitriadis et al., 2023, s. 11). Avšak kvůli nízké kvalitě důkazů a nízkého počtu studií na téma multivitaminů jakožto prevenci PE je zapotřebí dalšího prozkoumání (Christiansen et al., 2022, s. 1045). Tuto myšlenku potvrdila i studie od Høgh et al. z roku 2020, v rámci které nezjistili žádnou spojitost mezi užíváním multivitaminů a sníženým rizikem rozvoje PE (Høgh et al., 2020, s. 6). Aspirin tak nadále zůstává jako jediný s největším efektem na prevenci rozvoje PE, avšak celoplošné podávání není doporučováno, protože nezlepšuje perinatální výsledky u nerizikových pacientek (Vlk, 2015, s. 141 – 150).

3.3 ROZDĚLENÍ RIZIKA

Studie prokázaly, že je možné během prvního trimestru vyhledat ženy, u kterých se během druhého a třetího trimestru rozvine preeklampsie. Jestliže je žena v průběhu kombinovaného screeningu v I. trimestru označena za vysoce rizikovou na základě anamnézy, středního

arteriálního tlaku, PIGF, UtA-PI a PAPP-A je jí doporučena léčba Aspirinem (Calda, 2019, s. 5 – 6). Pokud ženě vyjde riziko <1 ze 100 je považována za nízkorizikovou, pokud ale vyjde ≥ 1 ze 100 je žena považovaná za vysoce rizikovou. Nízkoriziková žena podstupuje standardní prenatalní péči, vysoce riziková žena podstupuje léčbu noční dávkou 150 mg ASA do 36. týdne těhotenství (Poon et al., 2019, s. 53).

3.4 NÁSLEDNÉ SLEDOVÁNÍ

Ženy, které byly označeny za rizikové na základě prvotrimestrálního screeningu na PE, musí být pečlivě sledovány po celou dobu trvání těhotenství. Tento postup je doporučován s ohledem na časně odhalení PE a aby bylo možné kontrolovat dodržovanou léčbu Aspirinem. Avšak existuje nedostatek literatury o správné časové frekvenci návštěv a jejího obsahu (Poon et al., 2020, s. 7). Následné testování probíhá FMF kombinovaným testem v 19. – 24. týdnu nebo mezi 18. – 22. týdnem gravidity a provádí se u všech asymptomatických žen (Calda, 2019, s. 6). Doporučuje se pečlivě monitorovat ženy s diagnostikovanou PE kvůli možnému vzniku komplikací spojených s PE, jako je těžká PE, eklampsie a HELLP syndrom (Stepan et al., 2023, s. 169). Zkratka HELLP syndrom vznikla z anglických slov hlavních příznaků **H**emolysis – hemolýza (rozpad červených krvinek), **E**levated Liver enzymes – elevace jaterních enzymů (LD – laktátdehydrogenáza, AST - aspartátaminotransferáza, ALT - alaninaminotransferáza), **L**ow Platelets – snížený počet trombocytů (méně než 100 000/ml). Jedná se o vystupňovanou formu preeklampsie, která je spojena s vyšší mortalitou a morbiditou matek (Overton et al., 2022, s. 110). Současně je důležité u těchto žen sledovat vývoj plodu s ohledem na možnou růstovou restrikcí plodu (FGR – fetal growth restriction) (Stepan et al., 2023, s. 169).

4 DRUHÝ A TŘETÍ TRIMESTR

Cílem screeningu PE během druhého a třetího trimestru je odhadnout a zhodnotit specifické riziko pro danou ženu. Důležité je správně určit obsah a frekvenci dalšího prenatalního sledování. Studie prokazatelně ukázaly, že kombinovaný screening v rozmezí 19. – 24. týdne gravidity dokáže předpovědět 99 % velmi časných PE, 85 % předčasných PE a 46 % termínových PE s 10 % FRP. Screening ve třetím trimestru během 30. – 34. týdne odhalí 98 % předčasných PE, ale dokáže předpovědět necelou polovinu preeklamsií s pozdním nástupem. Nejlepším prediktorem termínové PE je kombinace mateřských faktorů, MAP, PIGF společně se sFlt-1 v rozmezí 35. – 37. týdne, a to s výsledkem 70 % (Creswell et al., 2023, s. 261). Perspektivní multicentrická studie prokázala, že cirkulující placentární růstový faktor má v séru matky vysokou senzitivitu při diagnostice PE, která si vyžádala porod v následujících dvou týdnech (Poon et al., 2021, s. 13). Poměrový test sFlt-1/PIGF lze použít ve třech scénářích: 1. ženy s podezřením na ohrožení preeklamsií, 2. ženy, které mají klinické příznaky PE (ale nebyla u nich diagnostikována) a 3. pro plánování managementu ukončení těhotenství u žen s diagnostikovanou preeklamsií (Verlohrens et al., 2022, s. 44). Existuje několik testů na krátkodobou a dlouhodobou predikci preeklamsie, z kterých jsou některé využívány v klinické praxi (McCarthy et al., 2018, s. 74).

Objevily se dvě hlavní metody, jak testovat hodnoty dvou angiogenních markerů jako prediktory preeklamsie. Jeden z testů zkoumá samotné hodnoty PIGF, kdežto druhý test používá poměr sFlt-1/PIGF. Většina studií používá test Triage PIGF a Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF (Flint et al., 2019, s. 703 - 704). Bylo dokázáno, že poměr sFlt-1/PIGF má daleko vyšší účinek při diagnostice, než samotné hodnoty PIGF (Sroka, Verlohrens, 2021, s. 109). Triage PIGF (San Diego, USA) je jednorázový imunotest, který slouží k vyloučení nebo potvrzení diagnózy PE u symptomatických žen v rozmezí mezi 20. a 35. týdnem těhotenství. Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF (Mannheim, Německo) je vytvořen kombinací dvou imunotestů, který se doporučuje u žen s podezřením na PE. V nedávné době bylo angiogenní testování zařazeno do pokynů ISSHP, NICE a německých pokynů AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) pro diagnostiku preeklamsie (Creswell et al., 2023, s. 261 – 263). Pokyny České gynekologické a porodnické společnosti rovněž doporučují testování angiogenních markerů – PIGF pro screening v prvním trimestru a poměr sFlt-1/PIGF pro ženy, u kterých je podezření pro PE. Ženy, u kterých se poměr využívá k diagnostice, jsou většinou ty, které přicházejí již s klinickými příznaky (Schlembach, 2019, s. 34). Samotné testování placentárního růstového

faktoru (bez vyjádření v poměru se sFlt-1) bylo vyzkoušeno u žen s podezřením na předčasnou PE. Ze studií vyplývá, že má nejen vysokou negativní prediktivní hodnotu, ale také bylo prokázáno, že předpovídá PE vyžadující porod do dvou týdnů s větší přesností, než jiné běžně používané klinické testy – krevní tlak, ALT, urát a proteinurie. Konkrétně hladina PIGF <100 pg/ml v séru ženy s podezřením na PE před 35. týdnem těhotenství se ukázala s 96 % senzitivitou a 98 % NPV při předpovědi porodu v následujících dvou týdnech. Omezením je, že hladiny PIGF se mění s gestačním věkem a může pak vznikat řada falešně pozitivních výsledků (MacDonald, 2022, s. 3, 4). Prospektivní, multicentrická, observační studie PELICAN (Plasma Placental Growth Factor in the Diagnosis of Women With Pre-eclampsia Requiring Delivery Within 14 Days) zkoumala diagnostickou přesnost hladin PIGF pro diagnostiku PE (Hurrell et al., 2020, s. 1591). Studie PELICAN poukázala na fakt, že hodnocení samotného PIGF má největší účinnost v gestačním stáří 24+0 až 34+6. Test PIGF se dá použít až do 37. týdne, ale tehdy už není tak spolehlivý (Poon et al., 2021, s. 13). Zavedení angienních biomarkerů do klinické praxe by mělo pomoci snížit značnou zátěž spojenou s mortalitou a morbiditou (Bokuda, Ichihara, 2023, s. 1900). Pro usnadnění hodnocení rizika v klinické praxi FMF vyvinula online výpočetní kalkulačku, která je bezplatně dostupná na jejich webových stránkách (Creswell et al., 2023, s. 261).

4.1 sFlt-1

sFlt-1 patří mezi anti-angienní faktory, které blokují receptory VEGF a PIGF na povrchu endotelu cév. V tomto důsledku se snižuje koncentrace PIGF a VEGF (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019, s. 732). Angienní nerovnováha u preeklamptických žen významně souvisí s tímto onemocněním. Studie Veisani et al. z roku 2019 potvrdila předchozí výsledky studií, že zvýšené koncentrace sFlt-1 nastávají 5 týdnů před incidencí PE. Levine et al. ve své studii uvádí, že větší angienní nerovnováhu mají ženy s časným nástupem PE, ale také ženy, které porodily malý plod v porovnání s gestačním týdnem. V těchto případech je nejlepším vysvětlením špatná angiogeneze (Veisani et al., 2019, s. 8). Špatnou angiogenezi potvrdila také studie Yonekura et al., kde zjistili, že solubilní fms-like tyrozinkináza-1 je spojena s poškozením syncytiotrofoblastu (He et al., 2020, s. 2). Solubilní fms-like tyrozinkináza je dobře zavedeným biomarkerem, který má svůj potenciál až v druhé polovině těhotenství, nejvíce však ve třetím trimestru (Malone et al., 2022, s. 1377).

4.2 POMĚR sFlt-1/PlGF

Dva angiogenní faktory solubilní fms-like tyrozinkináza-1 a placentární růstový faktor se používají jako užitečné markery v případech preeklampsie. Ženy, které mají klinicky manifestovanou placentární dysfunkci, mezi kterou řadíme PE, nebo intrauterinní růstovou restrikcí (IUGR - intrauterine growth restriction), mají zvýšenou koncentraci sFlt-1 v krvi (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019, s. 732). Omezením, při konfrontaci s abnormálními poměry sFlt-1/PlGF je to, že i u jiných těhotenských komplikacích, jako je HELLP syndrom a abrupce placenty, dochází k podobným angiogenním stavům (Herraiz et al., 2018, s. 85). Špatná remodelace spirálních arterií matky vede k oxidačnímu stresu syncytiotrofoblastu, což má za následek sníženou produkci placentárního růstového faktoru. Byly zkoumány výsledky 237 žen s abnormálními hodnotami poměru sFlt-1/PlGF (>655), kde 185 žen prodělalo PE (78,1 %) a FGR trpělo 82,7 %. Mateřskými komplikacemi byla také abrupce placenty – 8,7 % žen s PE a 21,2 % bez PE (Modzelewski et al., 2023, s. 2).

Hraniční hodnoty poměru sFlt-1/PlGF k vyloučení, nebo potvrzení PE, byly stanoveny studií PROGNOSIS – Prediction of Short-term Outcomes in Pregnant Women with Suspected PE (Caldá, 2019, s. 5, Deshpande et al., 2021, s. 763). Multicentrická, prospektivní, observační studie PROGNOSIS zkoumala účinnost poměru sFlt-1/PlGF <38, která dokáže téměř přesně vyloučit rozvoj PE v následujících sedmi dnech, a to s 99,3 % negativní prediktivní hodnotou (NPV – negative predictive value) (Creswell et al., 2023, s. 262). Test sFlt-1/PlGF s hranicí 38 má senzitivitu 80 % a specifitu 78,3 % pro predikci rozvoje PE do jednoho týdne (Stepan et al., 2023, s. 174). Následná analýza dat z této studie ukázala, že s poměrem nižším než 38 lze PE vyloučit až na následující čtyři týdny s NPV 94,3 %, což může pomoci lékařům a symptomatickým ženám podstupovat pouze ambulantní léčbu (Creswell et al., 2023, s. 262). Do studie PROGNOSIS bylo zařazeno 1050 žen, starší osmnácti let, v rozmezí 24+0 – 36+6 týdnů těhotenství s klinickými projevy onemocnění – hypertenze, proteinurie, bolest hlavy, nebo bolest břicha v pravém horním kvadrantu. Výsledky z této studie byly ověřeny v multicentrické studii PROGNOSIS Asia, která zahrnovala 764 žen. Studie byla provedena ve 24 centrech Asie a potvrdila NPV 98,6 % a CI 95 % (Poon et al., 2021, s. 13 – 14). Zatímco mnoho studií používalo pro diagnostiku PE hranici poměru 38, NICE udává prahovou hodnotu 33, jelikož Verlohren et al. potvrdili, že má vyšší senzitivitu (95 %) a specifitu (94 %) (Creswell et al., 2023, s. 263).

Přehledy navrhují tři skupiny pacientů: 1. pacientky s poměrem <38, kde je vysoká nepravděpodobnost výskytu PE v následujícím týdnu, 2. pacientky s poměrem 38 – 85 (EOPE)

a 38 – 110 (LOPE), ten udává možný výskyt PE během 4 týdnů, 3. hodnoty >85 a >110 , ženy s velkou pravděpodobností s již rozvinutou PE. Toto rozdělení pomáhá lékařům rozhodnout vhodnou léčbu. První skupině je nabídnuta ambulantní léčba, druhé skupině časnější monitorování a sledování hladin poměru sFlt-1/PIGF a třetí skupině je poskytnuto pečlivé sledování prostřednictvím hospitalizace (Deshpande et al., 2021, s.764).

Multicentrická studie 1149 žen porovnávala 234 preeklamptických žen se skupinou 468 fyziologických těhotných. Měření hodnot proběhlo v gestačním stáří $20 + 0$. Mezní hodnota 85 prokázala pozitivní poměr pravděpodobnosti 176 s 95 % CI pro predikci PE s časným nástupem (Poon et al., 2020, s. 7). Specificita hranice 85 pro EOPE je velice vysoká a to 99,5 % (Herraiz et al., 2018, s. 83). Hodnota 110 poskytla pozitivní poměr pravděpodobnosti 13 s 95 % CI pro diagnózu preeklampsie po 36. týdnu gravidity (Poon et al., 2020, s. 7). Cut-off >110 pro preeklampsii s pozdním nástupem má specificitu 95,5 % (Herraiz et al., 2018, s. 83). Sovio et al. testovali mezní hodnoty >85 (pro EOPE <34 . týden těhotenství) a >110 (pro LOPE > 34 . týden těhotenství). Čtyři ženy ze sedmi s poměrem sFlt-1/PIGF >85 ve 28. týdnu gravidity porodily předčasně s diagnózou PE (pozitivní prediktivní hodnota (PPV) – 57 %). Sedmdesát žen mělo ve 36. týdnu hodnotu >110 a u 21 z nich se rozvinula PE (PPV – 30 %) (Poon et al., 2021, s. 14).

Ve studii Bednarek-Jędrzejek et al. uvádí, že ženy, které měly hodnoty poměru sFlt-1/PIGF vyšší než 85, vykazovaly nejkratší dobu gravidity, nejnižší porodní hmotnost novorozence a nižší pH pupečnickové krve, z čehož vyplývá zhoršený stav novorozence a možný výskyt následných komplikací. Tyto výsledky potvrdily předchozí studie od Chang et al. a Masoura et al. (Bednarek-Jędrzejek et al., 2019, s. 737).

Poměr sFlt-1/PIGF byl také zkoumán v predikci nepříznivých výsledků těhotenství. Hodnota >38 měla PPV 53,5 % pro nepříznivé mateřské výsledky, včetně akutního selhání ledvin, plicního edému, krvácení do mozku, diseminované intravaskulární koagulopatii, nebo úmrtí. Nedávné studie ukázaly, že poměr těchto dvou angiogenních markerů predikují lépe perinatální nepříznivé výsledky než nepříznivé výsledky pro matku. Na druhou stranu se zdá, že prediktivní modely s více proměnnými, jako je třeba model fullPIERS (Preeklampsie Integrated Estimate of Risk), zvládají předpovědět mateřskou morbiditu poměrně dobře u obou typů preeklampsie (Dimitriadis et al., 2023, s. 10). Model fullPIERS byl vyvinut pro predikci mateřských nežádoucích výsledků do 48 hodin u žen přijatých s diagnózou preeklampsie. Do modelu fullPIERS je zařazeno šest proměnných: gestační věk, bolest na hrudi nebo dyspnoe, saturace kyslíkem (SpO_2), počet trombocytů, sérový kreatinin a sérové AST (Ukah et al., 2019, s. 1-2). Poon et al. ve svém článku doporučují sledovat ženy s gestační hypertenzí nejen za

pomoci měření krevního tlaku a sledováním proteinurie, ale také hodnotit složky z modelu PIERS (Poon et al., 2021, s. 16). K dispozici pro předpověď mateřských nežádoucích účinků je online kalkulačka <https://pre-empt.obgyn.ubc.ca/home-page/past-projects/fullpiers/> (Magee et al., 2022, s. 1204-1205).

4.3 LÉČBA PREEKLAMPSIE

Lékem první volby hypertenzních poruch v těhotenství je dle ACOG methyldopa a labetalol. Ve studii Tabassum et al., která probíhala od ledna 2018 do prosince 2019 v Bahrain Defense Hospital, používali na své pacientky právě tato dvě antihypertenziva – labetalol (53,9 %), methyldopa (36,6 %) (Tabassum et al., 2022, s. 1, 8). Labetalol je kombinace alfa beta-blokátoru, užívaný perorálně, který svým účinkem nezpůsobuje tachykardii, přestože nastane vazodilatace. Methyldopa je dostupná pouze v perorální verzi a jedná se o antagonistu alfa receptorů, kteří snižují tonus sympatiku. Mnohé studie uvádí nežádoucí účinky během těhotenství, jako je ospalost, nebo deprese (Magee et al., 2022, s. 1201). Samotná výše krevního tlaku není vždy spolehlivým způsobem stratifikace rizika u preeklampsie, protože u žen s PE se může vyvinout závažná orgánová dysfunkce již při relativně nízké hypertenzi (Poon et al., 2021, s. 16). K dosažení adekvátní kontroly krevního tlaku může být zapotřebí kombinace více léků. U pacientek s normotenzí, u kterých se vyvine hypertenzní onemocnění, by měla být léčba odložena do té doby, než je tlak roven nebo vyšší 160/110 mmHg, aby se zabránilo maskování diagnózy preeklampsie (Overton et al., 2022, s. 112). Dle doporučených postupů České gynekologické a porodnické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČGPS ČLS JEP) je potřeba podání antikonvulziv v případě těžké PE, kde hrozí rozvoj eklampsie. Nejvhodnější volbou je podání MgSO₄ (magnesium sulfát) intravenózně v dávce 4 g (5 – 10 minut), dále podávat 1 g MgSO₄ za hodinu kontinuálně (minimálně 24 hodin). U žen v rozmezí 24. až 35. týdnem těhotenství je indikována kortikosteroidní léčba a je předána do péče v perinatologickém centru (JEP, D. P. Č. Č., 2019, s. 5). PE je zodpovědná za 20 – 30 % předčasných porodů, tudíž se doporučuje zahájit kortikosteroidní léčbu a léčbu infuzemi síranu hořečnatého, nejen jako profylaktická léčba možných eklamptických záchvatů, ale také pro neuroprotektivní účinek na plod (Fox et al., 2019, s. 7 – 8). Na dozrání plic plodu je nejčastěji užívaný betametazon ve dvou dávkách po 12 mg s odstupem 24 hodin. Podávání betametazonu snižuje neonatologickou morbiditu, syndrom dechové tísně (RDS – Respiratory Distress Syndrome) a intraventrikulární krvácení (Nirupama et al., 2021, s. 5).

Jednou z nejnovějších forem léčby preeklampsie je léčba aferézou. Cílem této léčby je odstranění většího množství sFlt-1 z oběhu matky. Byla pozorována účinnost léčby

s významným snížením poměru sFlt-1/PlGF (Kornacki, Wender-Ożegowska, 2020, s. 1374). Odstraněním sFlt-1 z krve vede k ústupu hypertenze a k prodloužení těhotenství u žen s preeklampií (Docheva et al., 2022, s. 774). Mezi další, stále studované léky, které by mohly být v budoucnu používány k léčbě preeklampsie je sulfasalazin. Ten je běžně používán pro své protizánětlivé účinky. Zdá se, že by se mohlo jednat o slibnou prevenci, nebo léčbu preeklampsie, jelikož je dokázáno, že snižuje produkci angiogenních faktorů (Brownfoot et al., 2019, s. 647 – 648).

4.4 MANAGEMENT TĚHOTENSTVÍ

Ženy s angiogenním poměrem sFlt-1/PlGF 38 – 85 vyžadují zvýšený dohled, častější měření krevního tlaku a opakované testování poměru sFlt-1/PlGF. Dröge et al. ve studii zjistili, že délka těhotenství u žen s hladinami 38 – 85 je 23 dnů, proto je doporučováno vyšetřit sFlt-1/PlGF opět v intervalu 1-2 týdnů (Verlohren et al., 2022, s. 45-46). Hodnoty >655 (EOPE), >201 (LOPE) poukazují na nutnost ukončení těhotenství do 48 hodin a je potřeba zvýšit monitorování stavu matky i plodu (Ngene, Moodley, 2018, s. 10).

K ukončení gravidity jsou indikovány ženy s těžkou preeklampií při léčbě hypertenze, s těžkou PE po 34. týdnu těhotenství, s oligurií (<400 ml/den), se známky plicního edému, s eklamptickým záchvatem, abrupcí placenty, HELLP syndromem, příznaky rozvoje diseminované intravaskulární koagulopatie, IUGR anebo se známkami ohrožení plodu (chronická hypoxie zachycená kardiokografií) (Binder, 2020, s. 27). Samotná preeklampsie není indikací k císařskému řezu, avšak s ohledem na klinické zhoršení stavu matky je větší pravděpodobnost ukončení těhotenství operativní cestou, pro urychlení porodu a odstranění problému – placenty. PE je spojena s vyšší mírou porodu císařským řezem (Overton et al., 2022, s. 112). Studie ukázala výsledky, že okamžitý porod (indukcí, nebo císařským řezem) u žen s PE během 34. – 37. týdne těhotenství, dokáže snížit mateřské nepříznivé výsledky (Duhig et al., 2018, s. 5) Naopak ale může zvýšit rizika u nezralého novorozence – nektrotizující enterokolitida, nízká váha dle gestačního týdne nebo intraventrikulární krvácení (Hackelöer et al., 2023, s.1665).

Skupina žen s PE je vystavena většímu počtu rozvoje hypertenze, ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a selhání ledvin v následném životě (Erez et al., 2022, s. 786). Z tohoto důvodu je doporučeno vyšetření internistou, nebo praktickým lékařem po 6-8 týdnech po porodu, poté další po půl roce od porodu (JEP, D. P. Č. Č., 2019, s. 6).

5 VÝZNAM A LIMITACE

Přehledová bakalářská práce pojednává o predikci a diagnostice preeklampsie se zaměřením na angiogenní markery. Preeklampsie je multiorgánové onemocnění, které vzniká na podkladu nedostatečné placentace. Práce shromažďuje nejnovější poznatky v oblasti kombinovaného screeningu na PE v I. trimestru, o prevenci a následném testování sérových hladin poměru sFlt-1/PlGF během druhé poloviny těhotenství.

Právě tento poměr je stále zkoumán ve velkém množství vědeckých studií v souvislosti s PE a dalšími patologiemi v průběhu těhotenství. Přestože je na téma sFlt-1/PlGF velký počet dohledatelných studií, některé z nich obsahují pouze malý vzorek žen, což může snížit statistickou hodnotu výzkumu. Význam práce je nezpochybnitelný, poměr sFlt-1/PlGF předurčuje ještě lepší budoucnost ve vyhledávání PE u symptomatických, ale i asymptomatických žen. Limitací u psaní bakalářské práce byla omezenost dostupných publikovaných poznatků v České republice, nebylo možné dohledat doporučené postupy na problematiku týkající se prvotrimestrálního kombinovaného screeningu na PE ani na vyhledávání PE za pomoci poměrového testu sFlt-1/PlGF.

ZÁVĚR

Preeklampsie je jednou z velkých výzev pro gynekology a porodníky. Jedná se o multiorgánové onemocnění a o jednu z nejzávažnějších komplikací během těhotenství. Tato bakalářská práce pojednává o hypertenzních poruchách během těhotenství a zaměřuje se na prevenci a diagnostiku preeklampsie za pomoci angiogenních markerů. Cílem této bakalářské práce bylo sumarizovat aktuální dohledatelné poznatky týkající se predikce a diagnostiky preeklampsie. Hlavní cíl byl dále specifikován třemi dílčími cíli.

První dílčí cíl měl za úkol explikovat termín preeklampsie a prozkoumat toto onemocnění jako jednu z možných komplikací během těhotenství. Přestože doposud není známá etiologie vzniku, v mnoha studiích se shodují, že hlavní příčina je abnormální placentace. Preeklampsie je v dnešní době definována náhle vzniklou hypertenzí, která se objevuje nejčastěji po 20. týdnu gestace a minimálně jednou přidruženou komplikací. Těhotné ženy rozdělujeme na dvě skupiny podle výše rizika. Preeklampsie se v klinické praxi dělí na dva podtypy – na časnou (rozvoj před 34. gestačním týdnem), a pozdní (rozvoj po 34. gestačním týdnem). Důležitým bodem bylo také zaměření se na prevenci preeklampsie pomocí podávání nízkých dávek Aspirinu ženám, které měly zvýšené riziko pro rozvoj tohoto závažného onemocnění. Nízké dávky kyseliny acetylsalicylové se podávají výhradně v nočních hodinách, jelikož mnohé studie uvádí, že právě v tomto případě je její působení nejúčinnější. Dílčí cíl byl splněn.

Druhým dílčím cílem bylo sumarizovat aktuální dohledatelné publikované poznatky o prvotrimestrálním kombinovaném screeningu na preeklampsii. Mnoho studií potvrdilo, že nejúčinnějším je model vytvořený The Fetal Medicine Foundation. Zaměřili jsme se na časový vývoj screeningu, jeho jednotlivé složky a také stanovení rizika. Screening s nejlepším výsledkem je kombinace mateřských faktorů a anamnézy, krevních testů placentárního růstového faktoru, specificky těhotenského proteinu-A a dopplerovského vyšetření průtoků v děložních arteriích. Na stránkách FMF je volně dostupná, bezplatná kalkulačka pro výpočet individuálního rizika ženy. Dílčí cíl byl splněn.

V třetím cíli jsme se seznámili s vyhledáváním PE pomocí angiogenních markerů v druhém a třetím trimestru, a to především pomocí vyšetření sérových hladin poměru sFlt-1/PlGF. Většina studií uvádí hraniční hodnotu 38, při které lze skoro se stoprocentní jistotou říct, že se PE nerozvine v následujícím týdnu. Dále řada studií testovala hraniční cut-off 85 pro časnou PE a 110 pro pozdní PE, tyto hodnoty pomáhají určit nejvhodnější léčbu pro pacientky. Angiogenní markery mohou pomoci lékařům zajistit časnou intervenci a častější monitorování rizikových žen. Dílčí cíl byl splněn.

Role porodní asistentky, u ženy s rizikem rozvoje PE, či s její diagnózou, spočívá v edukaci žen o problematice onemocnění. Již v rámci prenatalní poradny je potřeba ženy edukovat o užívání kyseliny acetylsalicylové, o jejích preventivních účincích a o dávkování. ASA napomáhá funkci placenty v tom smyslu, že zlepšuje její prokrvení a funkci placentárních cév. Je známá i její antitrombotická vlastnost se snížením produkce tromboxanu a společně s tím i snížení výskytu trombů. V průběhu prenatalní poradny je důležitým faktorem edukace žen ohledně prvotrimestrálního screeningu. Porodní asistentka by měla vědět, co vše obsahuje kombinovaný screening v I. trimestru a také by měla být schopna odpovědět na otázky s ním spojené. Je potřeba, aby byla žena informována o rizicích, prognóze a být řádně poučena. Porodní asistentka by měla ženu poučit o domácím hlídání krevního tlaku, o příznacích PE – bolest hlavy, bolest epigastria, poruchy vizu, a v případě jakéhokoliv zhoršení, nebo při registraci jednoho z příznaků ihned dojet do nemocnice na bližší prozkoumání. Pro ženu je často tato diagnóza velkým soustem, tudíž hraje klíčovou roli empatie a emoční podpora v situaci, která pro ni může být stresující. Porodní asistentka hraje zásadní roli při přípravě k porodu, často předčasného. Kvůli hrozícímu předčasnému porodu se ženám doporučuje родit v perinatologickém centru, aby nebyly odštěřené od svého dítěte, kdyby potřebovalo vyšší odbornou pomoc v podobě jednotky intenzivní péče. Je zapotřebí vysvětlit ženě, jak bude porod probíhat, kde bude její dítě následně sledováno a ošetřováno. Porodní asistentka se aktivně podílí na tom, aby ženě zajistila co nejhladší průběh v této obtížné situaci.

Všechny uvedené informace by mohly pomoci nejen studentům/studentkám oboru Porodní asistence/Porodní asistentka v hlubším pochopení multiorgánového onemocnění, ale nové poznatky o predikci a diagnostice preeklampsie by měla znát každá porodní asistentka v praxi. Přestože jsme ve 21. století, nadále se jedná o velice závažnou problematiku, která se dá naštěstí lépe predikovat a diagnostikovat, aby bylo možné rozvrhnout následnou péči a ukončení těhotenství ve správný moment.

REFERENČNÍ SEZNAM

AMODEO, Silvia; BONAVINA, Giulia; SEIDENARI, Anna; CAVORETTO, Paolo Ivo a FARINA, Antonio, 2021. Real-world implementation and adaptation to local settings of first trimester preeclampsia screening in Italy: a systematic review. Online. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. Roč. 48, č. 4, s. 812-819. ISSN 0390-6663. Dostupné z: <https://doi.org/10.31083/j.ceog4804130>. [cit. 2024-01-18].

BAJPAI, Divya; POPA, Cristina; VERMA, Prasoon; DUMANSKI, Sandi a SHAH, Silvi, 2023. Evaluation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Online. *Kidney360*. Roč. 4, č. 10, s. 1512-1525. ISSN 2641-7650. Dostupné z: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000228>. [cit. 2023-11-04].

BEDNAREK-JĘDRZEJEK, Magdalena; KWIATKOWSKI, Sebastian; KSEL-HRYCIÓW, Joanna; TOUSTY, Piotr; NUREK, Karolina et al., 2019. The sFlt-1/PIGF ratio values within the 38, 38–85 and 85 brackets as compared to perinatal outcomes. Online. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019-09-25, roč. 47, č. 7, s. 732-740. ISSN 1619-3997. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0019>. [cit. 2024-01-18].

BINDER, Tomáš, 2020. *Nemoci v těhotenství: a řešení vybraných závažných peripartálních stavů*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-2009-3. [cit. 2024-01-18].

BISSON, Courtney; DAUTEL, Sydney; PATEL, Easha; SURESH, Sunitha; DAUER, Patricia et al., 2023. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. Online. *Frontiers in Medicine*. 2023-3-16, roč. 10. ISSN 2296-858X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1144170>. [cit. 2023-11-04].

BOKUDA, Kanako a ICHIHARA, Atsuhiko, 2023. Preeclampsia up to date—What's going on? Online. *Hypertension Research*. Roč. 46, č. 8, s. 1900-1907. ISSN 0916-9636. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01323-w>. [cit. 2023-11-04].

BOUARIU, Alexandra; PANAITESCU, Anca Maria a NICOLAIDES, Kypros H., 2022. First Trimester Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes—Identifying Pregnancies at Risk from

as Early as 11–13 Weeks. Online. *Medicina*. Roč. 58, č. 3. ISSN 1648-9144. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/medicina58030332>. [cit. 2024-01-18].

BROWNFOOT, Fiona C.; HANNAN, Natalie J.; CANNON, Ping; NGUYEN, Vi; HASTIE, Roxanne et al., 2019. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. Online. *EBioMedicine*. Roč. 41, s. 636-648. ISSN 23523964. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.013>. [cit. 2023-11-04].

BUJOLD, Emmanuel, 2022. Optimal Screening for Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. Online. *Hypertension*. Roč. 79, č. 2, s. 323-324. ISSN 0194-911X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18421>. [cit. 2024-01-20].

CALDA, Pavel, 2019. Vyhledávání, prevence a diagnostika preeklampsie. Online. *Labor Aktuell*. Roč. 23, č. 4, s. 4-9. Dostupné z: <https://www.labor-aktuell.cz/vyhledavani-prevence-a-diagnostika-preeklampsie>. [cit. 2023-11-04].

CRESWELL, Lyndsay; O'GORMAN, Neil; PALMER, Kirsten Rebecca; DA SILVA COSTA, Fabricio a ROLNIK, Daniel Lorber, 2023. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PIGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. Online. *International Journal of Women's Health*. Roč. 15, s. 255-271. ISSN 1179-1411. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S368454>. [cit. 2023-11-04].

DEMERS, Suzanne; BOUTIN, Amélie; GASSE, Cédric; DROUIN, Olivier; GIRARD, Mario et al., 2019. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndrome Study. Online. *American Journal of Perinatology*. 2019-07-15, roč. 36, č. 09, s. 930-935. ISSN 0735-1631. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675209>. [cit. 2024-02-06].

DESHPANDE, Juilee S.; SUNDRANI, Deepali P.; SAHAY, Akriti S.; GUPTE, Sanjay A. a JOSHI, Sadhana R., 2021. Unravelling the potential of angiogenic factors for the early prediction of preeclampsia. Online. *Hypertension Research*. Roč. 44, č. 7, s. 756-769. ISSN 0916-9636. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00647-9>. [cit. 2023-11-04].

DIMITRIADIS, Evdokia; ROLNIK, Daniel L.; ZHOU, Wei; ESTRADA-GUTIERREZ, Guadalupe; KOGA, Kaori et al., 2023. Pre-eclampsia. Online. *Nature Reviews Disease Primers*. Roč. 9, č. 1. ISSN 2056-676X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>. [cit. 2023-11-04].

DOCHEVA, Nikolina; ARENAS, Gabriel; NIEMAN, Kristin M; LOPES-PERDIGAO, Joana; YEO, Kiang-Teck J et al., 2022. Angiogenic Biomarkers for Risk Stratification in Women with Preeclampsia. Online. *Clinical Chemistry*. 2022-06-01, roč. 68, č. 6, s. 771-781. ISSN 0009-9147. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab281>. [cit. 2023-11-04].

DUHIG, Kate; VANDERMOLEN, Brooke a SHENNAN, Andrew, 2018. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. Online. *F1000Research*. Roč. 7. ISSN 2046-1402. Dostupné z: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12249.1>. [cit. 2023-11-04].

EREZ, Offer; ROMERO, Roberto; JUNG, Eunjung; CHAEMSAITHONG, Piya; BOSCO, Mariachiara et al., 2022. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Online. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Roč. 226, č. 2, s. S786-S803. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>. [cit. 2023-11-04].

FLINT, Emma J.; CERDEIRA, A. Sofia; REDMAN, Christopher W. a VATISH, Manu, 2019. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. Online. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Roč. 98, č. 6, s. 700-707. ISSN 0001-6349. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/aogs.13540>. [cit.2023-11-04].

FOX, Rachael; KITT, Jamie; LEESON, Paul; AYE, Christina Y.L. a LEWANDOWSKI, Adam J., 2019. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. Online. *Journal of Clinical Medicine*. Roč. 8, č. 10. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm8101625>. [cit. 2023-12-29].

HACKELÖER, Max; SCHMIDT, Leon a VERLOHREN, Stefan, 2023. New advances in prediction and surveillance of preeclampsia: role of machine learning approaches and remote monitoring. Online. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Roč. 308, č. 6, s. 1663-1677. ISSN 1432-0711. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06864-y>. [cit. 2023-11-04].

HE, Andong; ZHOU, Yixuan; WEI, Yiling a LI, Ruiman. Potential Protein Biomarkers for Preeclampsia. Online. *Cureus*. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.8925>. [cit. 2023-11-04].

HE, Xiu-Jie; DAI, Rui-xue a HU, Chuan-Lai, 2020. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies. Online. *Obesity Research & Clinical Practice*. Roč. 14, č. 1, s. 27-33. ISSN 1871403X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.01.004>. [cit. 2024-02-09].

HERRAIZ, Ignacio; LLURBA, Elisa; VERLOHREN, Stefan a GALINDO, Alberto, 2018. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. Online. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2018-3-1, roč. 43, č. 2, s. 81-89. ISSN 1015-3837. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000477903>. [cit. 2023-10-12].

HØGH, Stinne; WOLF, Hanne Trap; VON EULER-CHELPIN, My; HUUSOM, Lene; PINBORG, Anja et al., 2020. Multivitamin use and risk of preeclampsia in a high-income population: A cohort study. Online. *Sexual & Reproductive Healthcare*. Roč. 24. ISSN 18775756. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2020.100500>. [cit. 2024-02-09].

HUPPERTZ, Berthold, 2020. Biology of preeclampsia: Combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. Online. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Roč. 1866, č. 2. ISSN 09254439. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.024>. [cit. 2023-11-04].

HURRELL, A; BEARDMORE-GRAY, A; DUHIG, K; WEBSTER, L; CHAPPELL, LC et al., 2020. Placental growth factor in suspected preterm pre-eclampsia: a review of the evidence and practicalities of implementation. Online. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. Roč. 127, č. 13, s. 1590-1597. ISSN 1470-0328. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16425>. [cit. 2023-10-12].

HURRELL, Alice; SPARKES, Jenie; DUHIG, Kate; SEED, Paul T.; MYERS, Jenny et al., 2022. Placental growth fActor Repeat sampling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with suspecTed pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial

(PARROT-2). Online. *Trials*. Roč. 23, č. 1. ISSN 1745-6215. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06652-8>. [cit. 2023-11-04].

HYMAVATHI, Kaliki; PATURI, Bhaavya; AKSHITHA, Duvvuru a SRAVYA, K, 2021. Preeclampsia prediction –First trimester screening markers. Online. *Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*. 2021-6-28, roč. 8, č. 2, s. 223-229. ISSN 2394-2746. Dostupné z: <https://doi.org/10.18231/j.ijogr.2021.046>. [cit. 2024-01-18].

CHAEMSAITHONG, Piya; SAHOTA, Daljit Singh a POON, Liona C., 2022. First trimester preeclampsia screening and prediction. Online. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Roč. 226, č. 2, s. S1071-S1097.e2. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>. [cit. 2024-01-18].

CHIRILĂ, Cristian Nicolae; MĂRGINEAN, Claudiu; CHIRILĂ, Paula Maria a GLIGA, Mirela Liana, 2023. The Current Role of the sFlt-1/PlGF Ratio and the Uterine–Umbilical–Cerebral Doppler Ultrasound in Predicting and Monitoring Hypertensive Disorders of Pregnancy: An Update with a Review of the Literature. Online. *Children*. Roč. 10, č. 9. ISSN 2227-9067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/children10091430>. [cit. 2023-11-04].

CHRISTIANSEN, Cecilie Holm; HØGH, Stinne; RODE, Line; SCHROLL, Jeppe Bennekou; HEGAARD, Hanne Kristine et al., 2022. Multivitamin use and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Online. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Roč. 101, č. 10, s. 1038-1047. ISSN 0001-6349. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/aogs.14356>. [cit. 2024-02-09].

JEP, D. P. Č. Č. (2019). Management hypertenzních onemocnění v těhotenství. *Praha: Česká gynekologická a porodnická společnost ČSL JEP*, 1-6. [cit. 2023-11-04].

KARPOVA, Nataliia Sergeevna; DMITRENKO, Olga Pavlovna a BUDYKINA, Tatyana Sergeevna, 2023. Literature Review: The sFlt1/PlGF Ratio and Pregestational Maternal Comorbidities. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 24, č. 7. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms24076744>. [cit. 2023-11-04].

KORNACKI, Jakub a WENDER-OŽEGOWSKA, Ewa, 2020. Utility of biochemical tests in prediction, diagnostics and clinical management of preeclampsia: a review. Online. *Archives of Medical Science*. Roč. 16, č. 6, s. 1370-1375. ISSN 1734-1922. Dostupné z: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97762>. [cit. 2023-11-04].

KURJAK, Asim; STANOJEVIC, Milan; SALIHAGIC-KADIC, Aida a MEDJEDOVIĆ, Edin, 2022. Preeclampsia: Still a Disease of Theories. Online. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Roč. 16, č. 2, s. 138-147. ISSN 0973-614X. Dostupné z: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10009-1922>. [cit. 2023-11-06].

LIAN, Rui; ZHU, Bao-Sheng a ZENG, Xi, 2022. An Update Review of the Pathogenesis Hypothesis in Preeclampsia. Online. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. Roč. 49, č. 8. ISSN 0390-6663. Dostupné z: <https://doi.org/10.31083/j.ceog4908170>. [cit. 2023-11-06].

LUBUŠKÝ, Marek a ROUBALOVÁ, Lucie, 2019. Screening preeklampsie v I. trimestru těhotenství. Online. *Labor Aktuell*. Roč. 2, č. 23, s. 11-15. Dostupné z: <https://www.lubusky.com/clanky/129.pdf>. [cit. 2023-10-12].

MACDONALD, Teresa M; WALKER, Susan P; HANNAN, Natalie J; TONG, Stephen a KAITU'U-LINO, Tu'uhevaha J, 2022. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. Online. *EBioMedicine*. Roč. 75. ISSN 23523964. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780>. [cit. 2024-01-20].

MAGEE, Laura A.; KHALIL, Asma; KAMETAS, Nikos a VON DADELSZEN, Peter, 2022. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. Online. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Roč. 226, č. 2, s. S1196-S1210. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.026>. [cit. 2023-11-04].

MALONE, Sarah L; HAJ YAHYA, Rani a KANE, Stefan C, 2022. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. Online. *International Journal of Women's Health*. Roč. 14, s. 1371-1384. ISSN 1179-1411. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S283239>. [cit. 2024-01-18].

MARÍN, Reinaldo; CHIARELLO, Delia I.; ABAD, Cilia; ROJAS, Deliana; TOLEDO, Fernando et al., 2020. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. Online. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. Roč. 1866, č. 12. ISSN 09254439. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165961>. [cit. 2023-11-04].

MCCARTHY, Fergus P.; RYAN, Roisin M. a CHAPPELL, Lucy C., 2018. Prospective biomarkers in preterm preeclampsia: A review. Online. *Pregnancy Hypertension*. Roč. 14, s. 72-78. ISSN 22107789. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.010>. [cit. 2023-11-04].

MODZELEWSKI, Jan; SIARKOWSKA, Iga; PAJUREK-DUDEK, Justyna; FEDUNIW, Stepan; MUZYKA-PLACZYŃSKA, Katarzyna et al., 2023. Atypical Preeclampsia before 20 Weeks of Gestation—A Systematic Review. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 24, č. 4. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms24043752>. [cit. 2023-11-04].

NGENE, Nnabuike C. a MOODLEY, Jagidesa, 2018. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. Online. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Roč. 141, č. 1, s. 5-13. ISSN 0020-7292. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12424>. [cit. 2023-11-04].

NIRUPAMA, R.; DIVYASHREE, S.; JANHAVI, P.; MUTHUKUMAR, S.P. a RAVINDRA, P.V., 2021. Preeclampsia: Pathophysiology and management. Online. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. Roč. 50, č. 2. ISSN 24687847. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975>. [cit. 2024-01-18].

OVERTON, Eve; TOBES, Daniel a LEE, Allison, 2022. Preeclampsia diagnosis and management. Online. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Roč. 36, č. 1, s. 107-121. ISSN 15216896. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.02.003>. [cit. 2024-01-18].

POON, L. C.; GALINDO, A.; SURBEK, D.; CHANTRAINE, F.; STEPAN, H. et al., 2020. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach. Online. *Ultrasound in Obstetrics &*

Gynecology. Roč. 55, č. 1, s. 5-12. ISSN 0960-7692. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.21869>. [cit. 2023-11-04].

POON, Liona C.; MAGEE, Laura A.; VERLOHREN, Stefan; SHENNAN, Andrew; VON DADELSZEN, Peter et al., 2021. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. Online. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Roč. 154, č. S1, s. 3-31. ISSN 0020-7292. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13763>. [cit. 2024-01-18].

POON, Liona C.; SHENNAN, Andrew; HYETT, Jonathan A.; KAPUR, Anil; HADAR, Eran et al., 2019. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Online. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Roč. 145, č. S1, s. 1-33. ISSN 0020-7292. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>. [cit. 2024-01-20].

RASOULI, Masoumeh; POURHEIDARI, Mahboubeh a GARDESH, ZeinabHamzeh, 2019. Effect of self-care before and during pregnancy to prevention and control preeclampsia in high-risk women. Online. *International Journal of Preventive Medicine*. Roč. 10, č. 1. ISSN 2008-7802. Dostupné z: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_300_17. [cit. 2024-01-18].

ROLNIK, Daniel L.; NICOLAIDES, Kypros H. a POON, Liona C., 2022. Prevention of preeclampsia with aspirin. Online. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Roč. 226, č. 2, s. S1108-S1119. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.045>. [cit. 2023-12-29].

RYBAK-KRZYSZKOWSKA, Magda; STANICZEK, Jakub; KONDRACKA, Adrianna; BOGUSŁAWSKA, Joanna; KWIATKOWSKI, Sebastian et al., 2023. From Biomarkers to the Molecular Mechanism of Preeclampsia—A Comprehensive Literature Review. Online. *International Journal of Molecular Sciences*. Roč. 24, č. 17. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms241713252>. [cit. 2023-11-04].

SCHLEMBACH, Dietmar; HUND, Martin; WOLF, Cyrill a VATISH, Manu, 2019. Diagnostic utility of angiogenic biomarkers in pregnant women with suspected preeclampsia: A health

economics review. Online. *Pregnancy Hypertension*. Roč. 17, s. 28-35. ISSN 22107789. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.002>. [cit. 2023-11-04].

SROKA, Dorota a VERLOHREN, Stefan, 2021. Short Term Prediction of Preeclampsia. Online. *Maternal-Fetal Medicine*. Roč. 3, č. 2, s. 107-115. ISSN 2641-5895. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000097>. [cit. 2023-11-04].

STEPAN, H.; GALINDO, A.; HUND, M.; SCHLEMBACH, D.; SILLMAN, J. et al., 2023. Clinical utility of sFlt -1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of preeclampsia and fetal growth restriction. Online. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Roč. 61, č. 2, s. 168-180. ISSN 0960-7692. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.26032>. [cit. 2023-11-04].

STEPAN, Holger; HUND, Martin a ANDRACZEK, Theresa, 2020. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia. Online. *Hypertension*. Roč. 75, č. 4, s. 918-926. ISSN 0194-911X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>. [cit. 2023-11-04].

STRIJBOS, Lynn T.M.; HENDRIX, Manouk L.E.; AL-NASIRY, Salwan; SMITS, Luc J.M. a SCHEEPERS, Hubertina C.J., 2023. Which first-trimester risk assessment method for preeclampsia is most suitable? A model-based impact study. Online. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. Roč. 5, č. 7. ISSN 25899333. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100974>. [cit. 2024-01-20].

TABASSUM, Shazia; ALSADA, Abeer; BAHZAD, Noora; SULAIBEEKH, Noora; QURESHI, Abida et al. Preeclampsia and Its Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnant Women Managed in Bahrain's Tertiary Care Hospital. Online. *Cureus*. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.24637>. [cit. 2024-03-17].

TANNER, Michael S.; DAVEY, Mary-Ann; MOL, Ben W. a ROLNIK, Daniel L., 2022. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. Online. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Roč. 226, č. 2, s. S835-S843. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1371>. [cit. 2023-11-04].

TOWNSEND, R.; KHALIL, A.; PREMAKUMAR, Y.; ALLOTEY, J.; SNELL, K. I. E. et al., 2019. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. Online. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Roč. 54, č. 1, s. 16-27. ISSN 0960-7692. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/uog.20117>. [cit. 2023-11-04].

UKAH, U. Vivian; PAYNE, Beth; KARJALAINEN, Hanna; KORTELAJINEN, Eija; SEED, Paul T. et al., 2019. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia. Online. *Pregnancy Hypertension*. Roč. 15, s. 42-50. ISSN 22107789. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.01.004>. [cit. 2024-03-19].

VEISANI, Yousef; JENABI, Ensiyeh; DELPISHEH, Ali a KHAZAEI, Salman, 2019. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Online. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2019-03-07, roč. 17, č. 1, s. 1-10. ISSN 2476-3772. Dostupné z: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i1.3815>. [cit. 2023-11-04].

VELEGRAKIS, Alexandros; KOUVIDI, Elisavet; FRAGKIADAKI, Persefoni a SIFAKIS, Stavros, 2023. Predictive value of the sFlt-1/PIGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). Online. *International Journal of Molecular Medicine*. 2023-08-09, roč. 52, č. 4. ISSN 1107-3756. Dostupné z: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5292>. [cit. 2023-11-04].

VERLOHREN, Stefan; BRENNECKE, Shaun P.; GALINDO, Alberto; KARUMANCHI, S. Ananth; MIRKOVIC, Ljiljana B. et al., 2022. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PIGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. Online. *Pregnancy Hypertension*. Roč. 27, s. 42-50. ISSN 22107789. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>. [cit. 2023-11-04].

VLK, Radovan, [2015]. *Preeklampsie*. Jessenius. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-460-9. [cit. 2023-10-12].

WALSH, Scott W. a STRAUSS, Jerome F., 2021. The Road to Low-Dose Aspirin Therapy for the Prevention of Preeclampsia Began with the Placenta. Online. *International Journal of*

Molecular Sciences. Roč. 22, č. 13. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms2213698> [cit. 2023-11-04].

WRIGHT, David; WRIGHT, Alan a NICOLAIDES, Kypros H., 2020. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. Online. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Roč. 223, č. 1, s. 12-23.e7. ISSN 00029378. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247>. [cit. 2024-02-10]

SEZNAM ZKRATEK

- ACOG – American College of Obstetrics and Gynecology
- ALT – alaninaminotransferáza
- ASA – kyselina acetylsalicylová
- ASPREE – Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention
- AST – aspartátaminotransferáza
- AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
- BMI – body mass index
- CDC – Centers for disease control
- CFM – Centrum fetální medicíny
- CI – interval spolehlivosti confidence interval
- ČGPS – Česká gynekologická a porodnická společnost
- ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
- dBp – diastolický tlak, diastolic blood pressure
- DM – diabetes mellitus
- EOPE – časná preeklampsie, early onset preeclampsia
- FGR – růstová restrikce plodu, fetal growth restriction
- FIGO – The International Federation of Gynecology and Obstetrics
- FMF – The Fetal Medicine Foundation
- FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc
- FRP – falešná pozitivita, false positivity rate
- fullPIERS – Preeklampsie Integrated Estimate od RiSk
- HELLP syndrom – Hemolysis - hemolýza, Elevated Liver enzymes – elevace jaterních testů, Low Platelets - trombocytopenie
- ISSHP – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
- IUGR – intrauterinní růstová restrikce, intrauterine growth restriction
- LD – laktátdehydrogenáza
- LOPE – pozdní preeklampsie, late onset preeclampsia
- MAP – střední arteriální tlak, mean arterial pressure
- MET – metabolické ekvivalenty, metabolic equivalents of task
- MgSO₄ – magnesium sulfát
- MoM – násobek mediánu, multiples of the median

např. – například

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NPV – negativní prediktivní hodnota, negative predictive value

PAPP-A – specifický těhotenský protein-A, pregnancy associated plasma protein-A)

PE – preeklampsie

PELICAN – Plasma Placental Growth Factor in the Diagnosis of Women With Pre-eclampsia Requiring Delivery Within 14 Days

pH – potenciální vodíkový index, potential of hydrogen

PIGF – placentární růstový faktor, placental growth factor

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, positive predictive value

PROGNOSIS – Prediction of Short-term Outcomes in Pregnant Women with Suspected PE

RDS – syndrom dechové tísně, Respiratory Distress Syndrome

sBP – systolický tlak, systolic blood pressure

sEng – solubilní endoglin

sFlt-1 – solubilní fms-like tyrozinkináza 1

SpO₂ – okysličení krve

SPREE – screening programme for pre-eclampsia, screeningový program na preeklampsii

TGF-β1 – transformující růstový faktor-β1, transforming growth factor-β1

tzv. – takzvaně

UtA-PI – pulsatilní index v děložních arteriích, uterine artery pulsatility index

VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, vascular endothelial growth factor

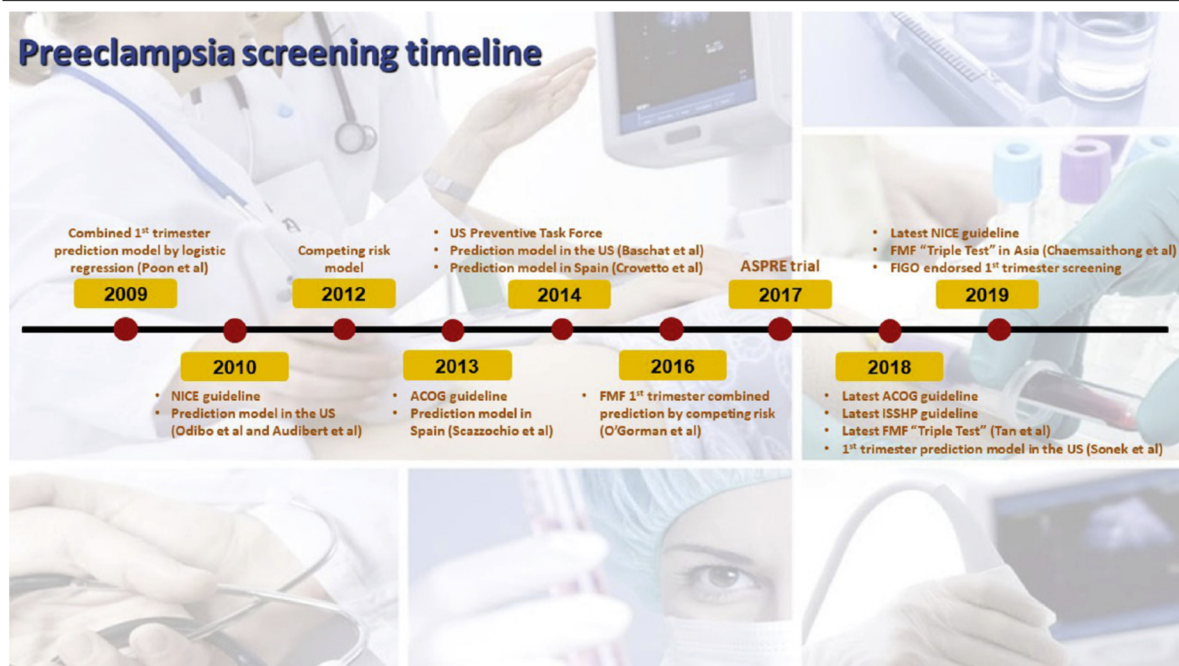
WHO – Světová zdravotnická organizace, World Health Organization

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha 1 Časová osa vývoje screeningu preeklampsie
- Příloha 2 Průběh screeningu a prevence časně PE v I. trimestru
- Příloha 3 Dvoustupňový model screeningu v I. trimestru
- Příloha 4 Screening preeklampsie během II. a III. trimestru
- Příloha 5 Online kalkulačka modelu fullPIERS a miniPIERS
- Příloha 6 Angiogenní nerovnováha

Příloha 1 Časová osa vývoje screeningu preeklampsie

FIGURE 5
Timeline of important developments in preeclampsia screening



ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; ASPRE, Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention; FMF, Fetal Medicine Foundation; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PE, preeclampsia.

Chaemsaitong. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

(Chaemsaitong et al., 2022, s. 1087)

Příloha 2 *Průběh screeningu a prevence časně PE v I. trimestru*

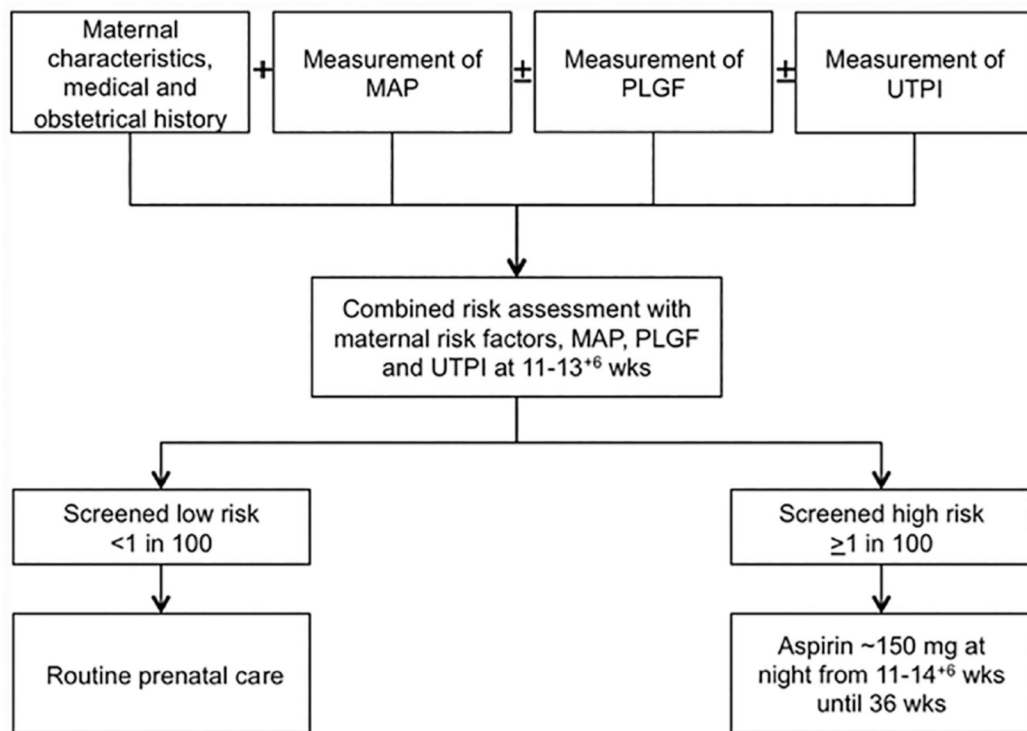
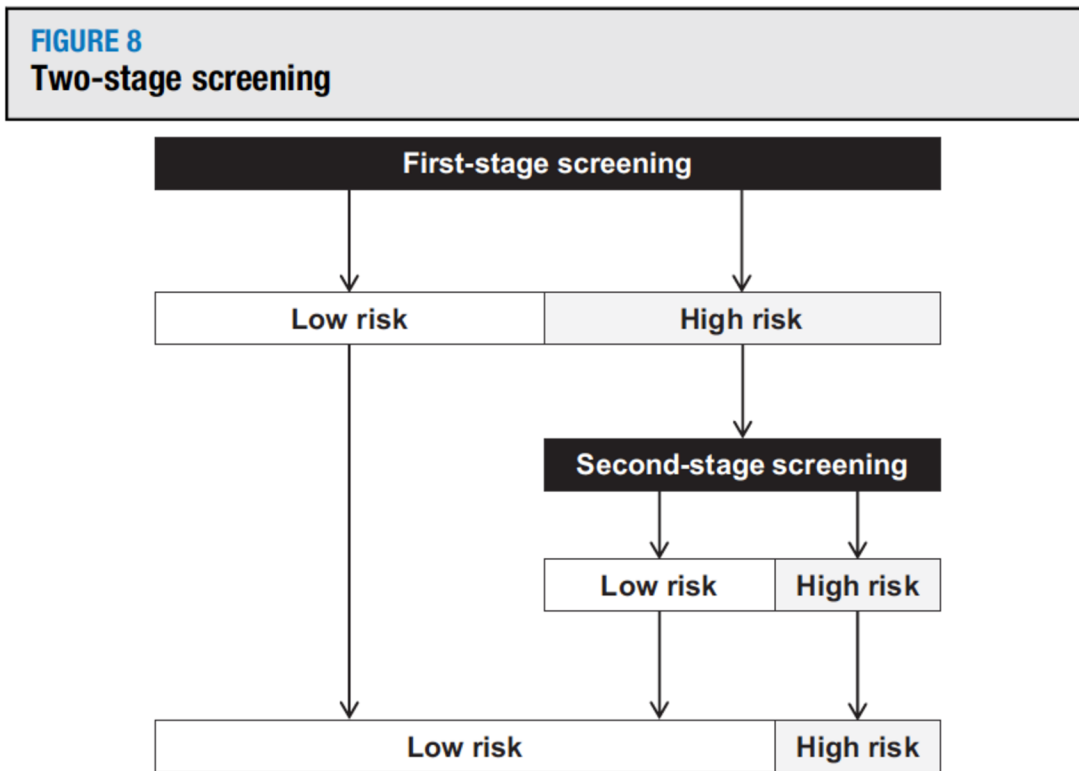


Figure 5.
Pathway of preterm pre-eclampsia screening and prevention.

(Poon et al., 2019, s. 53)



Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11–13 weeks gestation.

(Wright et al., 2020, s. 18)

Příloha 4 Screening preeklampsie během II. a III. trimestru

Postup po 20. týdnu těhotenství (2.–3. trimestr)		
Riziko kalkulované FMF ve 2. trimestru kombinovaným testem na preeklampsii		
Nízké riziko Běžná péče a rekalkulace v 35.–37. týdnu	Střední Rekalkulace ve 30.–34. týdnu	Vysoké Kontrola TK a proteinurie 1x týdně, měření tlaku doma mezi 24.–31. týdnem
Postup po stanovení poměru sFlt-1/PIGF mezi 24.–28. týdnem		
≤ 38: běžná péče	> 38–85: častější kontroly	≥ 85: intenzivní monitorování
Nízké riziko kalkulované FMF v 1. a 2. trimestru		
Stanovení rizika ve 36. týdnu dle metodiky FMF pro 35.–37. týden, nebo poměr sFlt-1/PIGF		
Klinické podezření na preeklampsii po 24. týdnu těhotenství		
sFlt-1/PIGF ≤ 38: rozvoj preeklampsie během 1. týdne málo pravděpodobný		
sFlt-1/PIGF > 38: rozvoj preeklampsie během 4. týdnů pravděpodobný		

▲ Graf č. 3: Screening a management preeklampsie v průběhu těhotenství (druhá část). Volně podle L.C. Poon, S. Verlohren et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. UOG 2019, doi: 10.1002/uog.21869

(Calda, 2019, s. 6)

Příloha 5 Online kalkulačka modelu fullPIERS a miniPIERS

FIGURE 2
fullPIERS and miniPIERS online calculators

miniPIERS CALCULATOR

English ▾

Gestational age at admission:
[] weeks [] days

Any previous deliveries >20weeks gestation?
-- Select One -- ▾

Chest pain and/or dyspnoea?
-- Select One -- ▾

Headache and/or visual changes?
-- Select One -- ▾

Vaginal bleeding with abdominal pain?
-- Select One -- ▾

Systolic BP* (mmHg):
[]

Dipstick proteinuria:
-- Select One -- ▾

SpO₂ (Optional):
[] %

CALCULATE

Probability of adverse maternal outcomes*:
[] %

*Risk should be calculated only for women with hypertension.

fullPIERS CALCULATOR [help](#)

English ▾

Gestational age (at delivery, if *de novo* postpartum pre-eclampsia) :
[] weeks [] days

Did the patient have chest pain or dyspnoea?
--Select One-- ▾

SpO₂* (use 97% if unknown):
[] %

Platelets (x10⁹/L):
[]

Creatinine (μmol/L):
[] .

Switch To Imperial Units

AST/SGOT (U/L):
[]

CALCULATE

Probability of adverse maternal outcomes:
[] %

Online calculators for calculation of the fullPIERS (preeclampsia integrated estimate of risk score, <https://pre-empt.obgyn.ubc.ca/evidence/fullpiers>) and miniPIERS (<https://pre-empt.obgyn.ubc.ca/evidence/minipieters>) for risk of adverse maternal outcomes in preeclampsia.

Magee. Personalized care of chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2022.

(Magee et al., 2022, s. 1205)

Příloha 6 Angienní nerovnováha

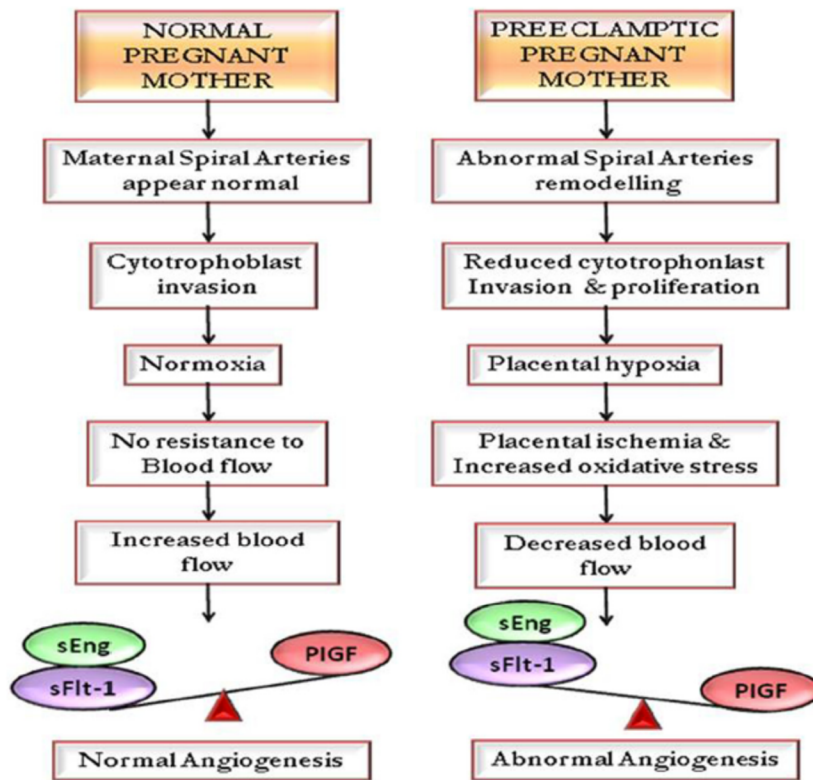


Fig. 1. The schematic representation of angiogenesis in normal and preeclamptic pregnant mothers.

(Nirupama et al., 2021, s. 2)